## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

10-007658

(43)Date of publication of application: 13.01.1998

(51)Int.CI.

CO7D231/40 A61K 31/415 A61K 31/44 CO7D231/38 CO7D401/04 CO7D405/04 CO7D409/04

(21)Application number : 09-056883

(22)Date of filing:

24.02.1997

(71)Applicant: SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(72)Inventor: MATSUSHITA YOSHIYO

HASEGAWA HIROHIKO KURIBAYASHI YOSHIKAZU

**OHASHI NAOHITO** 

(30)Priority

Priority number: 08 65498 Priority date: 26.02.1996

Priority country: JP

## (54) DERIVATIVE OF SULFONYL UREIDOPYRAZOLE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the new subject compound having inhibiting action for an endoserine transforming enzyme and useful for curing agents and therapeutic agents for various diseases such as circular diseases, trachea contraction, etc., caused by endoserine. SOLUTION: This derivative of sulfonyl ureidopyrazole is a compound expressed by formula I or II (A is O or S; R1 is an alkyl, alkenyl, aryl, etc.; R2 and R3 are each H, an alkyl, an alkenyl, an aryl, a heteroarylalkyl, etc.; R4 and R6 are each H, a halogen, cyano, nitro, alkyl, etc.; R5 is H, an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, a heterocyclic group, etc.) or its pharmaceutically allowable acid added salt or an alkali added salt and e.g. 4cyano-1-phenyl-5-[(3- benzenesulfonyl)-ureide]-(1H)pyrazole, etc., are cited. The compound of formula I is obtained by reacting a reaction product of a compound of formula III with a compound of formula IV with a compound of the formula R2'-W (R2' is the same] with R2 but except H; W is a releasing group).

## **LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

(Date of sending the examiner's decision of rejection)

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号 特開平10-7658

(43)公開日 平成10年(1998) 1月13日

最終頁に按く			-		
	<b>弁理士 中村 数夫</b>	(74)代理人 井理:			
	女製媒株式会社内	友類			
目1番98号 住	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住	大阪で			
	(数)	(72)発明者 栗林 機和			
	女蜘蛛株式会社内	女似			
目1番98号 住	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住	大阪で			
	長谷川 浩彦	(72) 発明者 長谷)		日本 (JP)	(33)優先權主張因
	友型媒株式会社内	、 友類		平8 (1996) 2 月26日	(32) 65先日
目1番98号 住	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住	大阪市		特國平8-65498	(31)優先權主張番号
	佳代	(72)発明者 松下 佳代			
2丁目2番8号	大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号	大阪	<b>月24日</b>	平成9年(1997)2月24日	(22)出 <b>国日</b>
	住友製薬株式会社	住友			
	3370	(71)出版人 000183370		<b>特展平9-56883</b>	(21)出國番号
最終頁に統へ	) FD (全180頁)	未請求 請求項の数19	審查請求 非	•	
	ABX			ABX	
	ABU			ABU	
	ABN			ABN	
	ABA	A 6 1 K 31/415	٠	ABA	A 6 1 K 31/415
		C 0 7 D 231/40			C 0 7 D 231/40
技術表示箇所		<b>P</b> I	庁内整理番号	数別記号	(51) Int CL*

(54)【発明の名簿】 スルホニルウレイドパラゾール解算体

【課題】循環器系の疾患、気管収縮、神経性障害、分泌 系不全、血管障害:潰瘍、胃粘膜障害、エンドトキシン **ウフイドー(IH) ーパランール競弾体およびそれらの値。** して有用なエンドセリン変換酵素阻害剤を提供する。 ショック、阪自信、腎障害などの治疫薬および予防薬と 【解決手段】 一般式(1)で表される5ースルホニル

"なっていてもよく、水素原子、アルキル基等を表し、F 4 はハロゲン原子、アルデヒド島、カルボキシル島、ツ 基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基等を アノ基等を喪し、R5 は、アルケニル基、アルキニル ル基等を表し、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異 ルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキ [式中、A は酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>1</sup> はア

11

表し、R6 は水素原子、ハロゲン原子等を表す。]

いてもよく、各々水桒原子、アルキル基、アルケニル 13. -CSN (R12) R13. -S (O) | -R12. -S O-R12, -O-CO-R12, -O-CS-R12, -S (R12) R13, -CO-R12, -CS-R12, -CO2 -R12, -CO-S-R12, -CS2-R12, -CS-ロ環基、ヘテロアリールアルキル基、-OR<sup>12</sup>. -N ロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シケ ル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキ 基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニ 換ヘテロ環甚を喪すか、または前記式(a)もしくは ルキル苺、置換ヘテロアリールアルキル苺、もしくは置 クロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラ 置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロ OSO2 -R<sup>12</sup>、置換アルキル基、置換アルケニル基、 02 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-R13, --CO-R12, -S-CS-R12, -CON (R12) R ロアルキル甚、シクロアルケニル甚、アリール甚、ヘテ もよへ、各々水繁原子、ハロゲン原子、シアノ苺、ニト す。R4およびR6 はそれぞれ同一または異なっていて 基を喪すか、または前記式(a)もしくは(b)を喪 置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル ニルアルキル基、쩝換アリール基、쩝換アラルキル甚、 基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケ ニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル ル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ を喪す。R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異なって アルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シ

【請求項1】 一般式(1)もしくは(2) キル基、健換へテロアリールアルキル基、または歴換へ ロアルケニルアルキル苺、置換アリール苺、塑換アラル ルケニル苺、置換シクロアルキルアルキル苺、置換シク 換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロア ルアルキル甚、ヘテロ環甚、一OR1、一SR1、一N ル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリー (R7) R71、包換アルキル苺、包換アルケニル苺、包

[12]

特許請求の範囲】

 $-A_1-A_2-A_3-A_4$ 

テロ環甚を喪すか、または式(a)

(化4) もしくは式 (b)

-A1-A2-A3-A-

ルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロアルキ

式中、Aは酸素原子または硫黄原子を要す。R1はア

表す。前記及び後記の定義もしくは式において、 **甚、啻換ヘテロ環基、もしくは啻換ヘテロアリールアル** ルケニルアルキル甚、置換アリール基、置換アラルキル ニル基、徴換シクロアルキルアルキル基、徴換シクロア R12, -CO-S-R12, -CS2 -R12, -CS-O -R12, -CON (R12) R13, -CSN (R12) ルキル苺、 -CO-R12, -CS-R12, -CO2 -キル甚を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を ルキニル甚、置換シクロアルキル甚、置換シクロアルケ **12) R13、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換ア** R13, -S (O) | -R12, ₺L<1↓-SO2 -N (R

換ヘテロアリールアルキル基を表す。ただし、一N(R ルキル苺、電技シクロアルケニルアルキル苺、電技アリ 換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキ 含んでもよい飽和3ないし8員環を衰してもよい。 らが結合する窒素原子と共に、環中に他のヘテロ原子を 7) R71の場合に、R7及びR71が互いに結合して、それ **ール苺、値換アラルキル苺、箆換ヘテロ環苺、または箆** ル苺、箆枝シクロアルケニル苺、箆枝シクロアルキルア アリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置 アルキル苺、シクロアルケニル苺、アリール苺、ヘテロ 子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロ (1) R7及びR71は同一または互いに独立して水素原

合う二つが一緒になって一CH=CH-良いは一C=C 各々単結合もしくは、一CH2一を表すか、または隣り (2) A1、A2、A3、およびA4は同一または異なって

る甚であり、それぞれ同一または異なってハロゲン原 もよく、環構成炭素原子に結合する水素原子と置き換わ (3) RXはなくてもよいが、1つまたは2以上あって

ニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアル

(b)を喪す。Roは、水無原子、アルキル苺、アルケ

ケニル苺、アリール苺、ヘテロ環苺、ヘテロアリールア

8

€

キル基、ヘテロ環基、または-A5-A6-A7-A8-F ル苗、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアル キル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキ アルキニル葛、シクロアルキル苺、シクロアルキルアル 子、ニトロ島、シアノ苺、アルキル葛、アルケニル基

は0、1、または2を表す)を表す。 (5) Jは酸素原子、または-S (O) q-(式中、q (ただし、っとpは同時にOにならない)を表す。 (4) oおよびpは独立してOまたは1から3の整数

置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニル ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基を表 アルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置的 **热、徴換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基** 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基 ルキニル格、シクロアルキル格、シクロアルケニル格、 (6) R<sup>11</sup>は水素原子、アルキル葛、アルケニル葛、ア

うこつが一緒になって一CH=CH-母いは一CIC-々単結合、もしくは一CH2一を表すか、または隣り合 (7) A5、A6、A7およびA8は同一または異なって名

R<sup>9</sup>を扱す。 R9. -0-C02-R8 または-N (R8) -C0-R9. -S (O) | -R8. -SO2 -N (R8) CS-R8, -CON (R8) R9, -CSN (R8) -R8. -O-CS-R8. -S-CO-R8. -S-(8) RYI#-OR8. -N (R8) R9. -CO-R -CS-R8. -CO2 -R8. -CO-S-. - CS2 - R8 . - CS - O - R8 . - O - CO

(9) 1は0、1または2を表す。

-テロアリールアルキル苺、ヘテロ環苺、置換アルキル クロアルキル苺、シクロアルケニル苺、アリール苺、ヘ 素原子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シ は一SO2 一R<sup>8</sup> のときは、R<sup>8</sup> は水素原子でない。 S-CO-R8. -S-CS-R8. -SO-R8 #た い。ただし、-0-co-R8. -0-cs-R8. -ロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよ 原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテ はR8及びR9は互いに結合して、それらが結合する窒素 キル甚を表す。ただし、—N(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup>. —CON アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアル ルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 ロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルフ 原子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シケ (10) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水梁 (11) R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は同一または異なって、各々水 (R8) R9. -CSN (R8) R9. -SO2 -N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup>. 非たは-N (R<sup>8</sup>) -CO-R<sup>9</sup>の協合

> 2 - R12 であるときは、R12は水素原子でない。 R12. -S-CS-R12. -SO-R12 または-SO 換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール 0-C0-R12 -0-CS-R12 -S-C0-ロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、質 **甚、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロ** アルキル基、または徴換ヘテロ環基を表す。ただし、 アルキル基、徴換シクロアルキルアルキル基、徴換シク

環基における置換基は、同一または異なって1個または ロアルキル苺、シクロアルキルアルキル苺、シクロアル 甚、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ ケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シア ケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアル キニル基、徴換シクロアルキル基、置換シクロアルキル ーA7−A8−RY、または式(e) アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル基、IA5IA( ノ甚、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル基、シク (12) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アル

$$---A_1-A_2-A_3-A_4-\begin{pmatrix} B \end{pmatrix}^{R^*}$$

置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、图 い。〕で表される化合物またはそれらの薬学的に許容さ 索原子と一緒になって、4~8貝環を形成してもよ 接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭 換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロ シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、 る。ただし、当該置換基が置換シクロアルキル基、置換 基、アリール基またはヘテロ環基を表す)から選ばれ センソ変換酵素阻害剤。 れる酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンド アリールアルキル慈における置換基である場合には、関 (式中、B環はシクロアルキル基、シクロアルケニル

【請求項2】 一般式(1)もしくは(2)

1と同じ館味を摂す。)で扱わされる化合物またはそれ または予防薬。 エンドトキシンショック、敗血症または腎障部の治療媒 啓、分泌系不全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障害 塩を含有する、循環器系の疾患、気管収縮、神経性障 らの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加 (A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup> は鯖状切

Indian J. Chem., se 834, 25B(9), (1986)

炎、フイノー病、糖尿病の合併症、肺ガソ、胃溃瘍、胃 マー病、子瘡症、動脈硬化、パージャー病、高安動脈 皆れん結、くも膜下出血、脳卒中、脳梗塞、アルツハイ 安定狭心症、心肥大、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血 項2記載の医薬。 もしくは慢性腎不全の治療薬、または予防薬である請求 粘膜障容、エンドトキシンショック、敗血症または急性 【請求項3】 心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、不

Indian J. Chem., sect.B 934, 25B(9), (1986)

[109274-52-4]

項1と同じ意味を表す。但し、以下の化合物を除く。 (A、R1、R2、R3、R4、R5 およびR6 は頭水

1) 下記式 [63]

【化13】

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

【化14】

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

【化15】

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

iii) R1 がーN(R7) R71である化合物 はアルキル基である化合物 ピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸 物)た嵌わなれる5ースルホニルウフイドー(1m)iv)R<sup>1</sup> が世換ヘテロアリールアルキル基である化合 ii) R<sup>1</sup> が2ーメチルフェニル基でかつ、R<sup>5</sup>が水紫又 寸箔塩もしくはアバカッ付加塩。 (化19) 【請求項5】 一般式(2)

項1と同じ意味を表す。但し、以下の化合物を除く。 (A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびR<sup>6</sup> は請求

Pol.J. Pharmool. Pharm., 479, 26(4), (1974)

【化22】

学術與告名城大学良学部 49, 28, (1892)

または

【化23】

i)下記式 で扱される化合物 [化20] 学術報告名城大学農学部 学纲超告名城大学概学图 [144849-11-6] 49, 28, (1992)

ii) R<sup>1</sup> が2ーメチルフェニル甚でかつ、R<sup>5</sup>が水紫で

ある化合物

で表される化合物

加塩またはアルカリ付加塩。 ラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付 轸)た嵌かたる3ースパポリパシフイドー(14)1几 iV) R1 が位換へテロアリールアルキル基である化合 iii) R¹が置換又は無置換ピラゾリルである化合物

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なっていてもよ クロアルキル基または置換アラルキル基であり、 R4が水素原子またはシアノ基でありR5がアルキル甚 く、各々水素原子、アルキル基、置換アルキル基または ルキル甚、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シ 【請求項6】 R<sup>1</sup>がアリール基、置換アリール基、ア

またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはア R6が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アリー ラセリ付拾品 ル基または置換アリール基である請求項5記載の化合物 シクロアルキル基、置換アリール基または式(a)で表 シクロアルキル甚、アリール甚、置換アルキル甚、置技

請求項7】 一般式(1)

たは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、またはヨ **甚、置換シクロアルキルアルキル苺、置換シクロアル**々 ル基、世換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル 7 、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニ キル基、ヘテロアリールアルキル基、-OR<sup>7</sup> , -SR 苺、シクロアルケニルアルキル苺、アリール苺、アラル ル苺、シクロアルキルアルキル苺、シクロアルケニル ルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロアルキ ニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基ま 【式中、Aは酸素原子または硫黄原子を表す。R1 は7

もしくは式 (d)

学術報告名城大学農学部 【化26】 48, 28, (1992) [144849-08-1]

甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロ環甚、ヘテロア いてもよく、水素原子、アルキル基、アルケニル基、 ル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキル ルキニル甚、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキ を摂す。R2 およびR3 はそれぞれ同一または異なって

R12, -CO-R12, -CS-R12, -CON (R12) SO2 -R12, -SO2 -N (R12) R13, -N -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -CS-R12, -O-CO-R12, -CON (R12) R13, -O 換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ 換アルケニル甚、置換アルキニル甚、置換シクロアルキ R13, -S02 -N (R12) R13、 団換アルキル勘、 団 換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリ ルキル財、-N (R12) R13, -OR12, -S (O) | **一ル甚、アラルキル甚、ヘテロ環基、ヘテロアリールア** クロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリ **甚、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、** ルアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは クロアルケニル基、歴換シクロアルキルアルキル基、個 シアノ苺、ニトロ苺、アルキル苺、アルケニル苺、アル ロアリールアルキル甚を喪すか、または前記式(c)も **ール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、置換ヘテ** リールアルキル甚、 -S(O)| -R<sup>12</sup>. -CO2 -基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ルキニル苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキ ールアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは 置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、固 甚、ニトロ基、アルキル甚、アルケニル基、アルキニル アラルキル苺、配換ヘテロ環基または置換ヘテロアリー リールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル キニル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキルアルキル しくは(d)を徴す。R6 は水紫原子、ハロゲン原子、 ルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリ ル苺、箆換シクロアルケニル苺、箆換シクロアルキルア ル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキル シクロアルケニル苺、置換シクロアルキルアルキル苺、 ル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換 (d)を要す。R<sup>5</sup>は、アルキル苺、アルケニル苺、ア (R12) - CO-R13、置換アルキル基、置換アルケニ (d)を表す。R<sup>4</sup>は水紫原子、ハロゲン原子、シアノ

さ、シクロアルケニル塔、シクロアルケニルアルキルは、アリール法、アラルキルは、ヘテロ環は、ヘテロアリールアルキルは、ーN(R12)R13、一OR12、一S(O)|-R12、一CO2 -R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、R13、一N(R12) -CO-R12、 置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニルを表で表が、電換やテロアルキル基、置換マラルキル基、置換ヘテロアリールを、配換フラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは(d)を表す。前記及び後記の定義もしくは式におい

(1) R<sup>7</sup> は、水素原子、アルキル茲、アルケニル茲、アルキニル茲、シクロアルケニルオル茲、シクロアルケニルアル シクロアルケニルアル シクロアルケニルアル キル茲、アリール茲、アラルキル茲、ヘテロ環茲、ヘテロアリールアルキル茲、西換アルキル茲、西換アルキル茲、西換アルキル茲、西換シクロアルケニル茲、西換シクロアルキル茲、西換シクロアルケニル茲、西換シクロアルキル茲、西換シクロアルケニルスの世級でのロアルキル茲、西換アラルキルろ。

(2) oおよびpは独立してのまたは1から3の整数(ただし、oとpは同時にOにならない)を要す。 (3) 」のは触素原子、または硫黄原子を要す。

(4) R14は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ベラロアルケニルアルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルーのでは、電換マリールーのでは、ではアリールーのでは、では、アラルキルーのでは、では、アラルキルーのでは、では、アラルキルーのでは、では、アラルキルーのでは、できる。

【請求項8】 一般式(2)

(5) 1は0、1または2を摂す。

(6) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基を要す。

(7) R12およびR13は同一または異なって、水奈原、子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、電換アルキル基、電換シクロアルケニル基、電換アリール

61

基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。

a) R<sup>4</sup> が水素原子のときはR<sup>1</sup> は4ークロロフェニルまたは2ーメチルフェニルを扱し、 b) R<sup>5</sup> がアルキル基のときはR<sup>4</sup> はシアノ基を喪し、

【化27

で表される化合物を除く。] で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付かは

もしくは式(d)

$$(CH_2)_{\bullet} = (CH_2)_{\bullet}$$

いてもよく、水紫原子、アルキル苺、アルケニル苺、ア O-R12, -CON (R12) R13, -OSO2 -R12, -N (R12) R13, -OR12, -S (O) | -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -CS-R12, -O-C 基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル甚、シクロ 換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 クロアルケニル甚、置換シクロアルキルアルキル甚、固 甚、アリール基、アラルキル甚、ヘテロ環甚、ヘテロア ルキニル苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキ を衷す。R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異なって S-R12, -CON (R12) R13, -SO2 -N 置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル甚を 甚、置換シクロアルキルアルキル甚、置換シクロアルク R13、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ ラルキル甚、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、 ニル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、ア アルキル甚、シクロアルキルアルキル甚、シクロアルケ ルアルキル基を喪すか、または前記式(c)もしくは アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリー 基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ リールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル ル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル 基、ヘテロ環島、ヘテロアリールアルキル甚、 -S 甚、シクロアルキルアルキル苗、シクロアルケニル苺、 5は、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル 表すか、または前記式(c)もしくは(d)を表す。R ニル基、徴換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル -SO2 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-ニルアルキル甚、置換アリール甚、置換アラルキル基、 (O) | -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -C (d)を喪す。R4はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ ンクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、アラルキル

(R12) R13、置換アルキル基、置換アルキル基、置換シクロア 映字ルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換マテロアリール基、置換マテロス・ロアリールアルキル基、置換マテロ環基、置換マテロアリールアルキル基を要すが、または前記式(c)もしくは(d)を要す。R6は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルキニル基、アルキニル基、アルキニル基、シクロ基、アルキニル基、シクロ

アルキル甚、シクロアルキルブルキル甚、シクロアルケニル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル甚、への (R12) R13, -OR12, -S(O) |-R12, -CO-R12, -CO-R12, -CO-R12, -CO-R12, -CO-R12, -CO-R13, |-O-SO-R13, |-O-SO-R13, |-O-SO-R13, |-O-R13, |-O-R13

(1) R<sup>7</sup> は、水奈原子、アルキル茲、アルケニル甚、アルキニル茲、シクロアルキル茲、シクロアルケニル 茲、シクロアルキル茲、シクロアルケニルアルキル茲、アリール茲、アラルキル茲、シクロアルケニルアルキル茲、アリールアルキル茲、西換アルキル茲、西換アルキニル茲、西換アルキル茲、西換アルキル茲、西換アルキル茲、西換アリールボ、西換シクロアルケニル茲、西換シクロアルケニルス。西換シクロアルケニルズ。西換シクロアルケニルアルキル茲、西換マリールボ、西換ヘテロアリール茲、西換フラルキル茲、西換ヘテロアリール茲、西換フラルキル茲、西換ヘテロアリールアルキル茲、西換ヘテロアル女

(2) oおよびpは独立して0または1から3の整数 (ただし、oとpは同時に0にならない)を要す。

(3) 」のは酸紫原子、または硫質原子を表す。

(4) R<sup>14</sup>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルトニルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、でクロアルケニル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル要、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換マリロアルケニルアルキル基、置換マリロアルキル基、置換マリロアルキル基、置換マリロアルキル基、置換マリロアリールアルキル基、置換マリロアリールアルキル基、置換ペテロアリールアルキル基を要す。

(5) 1は0、1または2を表す。

(6) R8 及びR9 は同一または互いに独立して水祭原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキエル甚、シクロアルキル群、シクロアルキルアルキル群、シクロアルケニルアルキル群、アリール群、アリール群、ヘテロアリールアルキル群をあった。

(7) R12およびR13は同一または興なって、水素原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニは、シクロアルキル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロ環甚、電換アルキル甚、電換シクロアルケニル甚、配換フェニルアルキル甚、配換フェニル

ਛੇ

あ、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環 基または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。

物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくは S (O) | -R8, -SO2 -N (R8) R9, -N -R8. -O-CO-R8. -CON (R8) R9. -キル苺、ヘテロアリールアルキル苺、一OR<sup>8</sup>. -N **払、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラル** ル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル ルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキ あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ甚、ア おける置換基は、同一または異なって1個又は2個以上 置換へテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル基に ニルアルキル苺、置換アリール苺、置換アラルキル苺、 **基、種換シクロアルキルアルキル基、種換シクロアルク** ニル格、団換シクロアルキル格、団換シクロアルケニル (8) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ (R8) R9. -CO-R8. -CS-R8. -CO2 (R8) 一COIR9 から選ばれる。] で扱される化合

【請求項8】R1が、アリール基、危換アリール基、アルキル基、危換アルキル基、シクロアルキル基、危換シクロアルキル基または危換アラルキル基である請求項4クロアルキル基または危換アラルキル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1H)ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される融付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項10】R2 及びR3 の少なくとも一方が未業原子、アルキル基、度換アルキル基まだはアラルキル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1m) ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項11】R<sup>4</sup>が水素原子、シアノ路、メチル路、 又はエチル塔である請求項4記載の5−スルホニルウレ イドー(1H)ーピラゾール誘導体またはそれらの漢字 的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項12】R5 がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、西換アルキル基、西換シクロアルキル基、医換アリール基、または式(a)

$$--A_1 ---A_2 ---A_3 ---A_4 --- \times (CH_2)_0 \times R^4$$
(CH<sub>2</sub>)
(CH<sub>2</sub>)
(CH<sub>2</sub>)

(式中、 A1、 A2、 A3、 A4、 R<sup>X</sup>、 J、 o および p は 請求項 1 と同じ健味を要す)で要される基である請求項 4 記載の 5 — スルホニルウレイドー(1 H) — ピラゾー ル誘導体またはそれらの裏学的に許容される酸付加塩も しくはアルカリ付加塩。

【請求項13】R<sup>6</sup> が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アリール基または歴換アリール基である請求項~4記載の5-スルホニルウレイドー(1H)-ピラゾー

れらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付

ル基または歴換アリール基である請求項4記載の5-スルホニルウレイドー(IH) ーピラゾール誘導体またはそ

ル誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩も しくはアルカリ付加塩。

(請求項14] R1 がシクロヘキシル基、フェニル基、2ーナフチル基、3ーナフチル基、3ートリル基、4ーエチルフェニル基、4ーエチルフェニル基、4ーエチルフェニル基、3ー・プロピルフェニル基、4ー・プロピルフェニル基、3ー・プロピルフェニル基、4ー・プロピルフェニル基、3ーインプロピルフェニル基、4ーハープロピルフェニル基、3ーインプチルフェニル基、4ーインプ・アインフェニル基、3ーインプチルフェニル基、4ーメンプチルフェニル基、3ーグロロフェニル基、4ーグロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基、1ルウレイドー(11)ーピラゾール誘導体またはそれらの漢学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項15】R2 が水素原子、メチル基またはベンジル基であり、R3 が水素原子、メチル基、2 -メトキシエチル基またはベンジル基である請求項 4 記載の5-スルポールウレイドー(18)-ピラゾール誘導体またはその設付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【開求項16】R5 がピニル基、エチル基、nープロピル基、インプロピル基、シウロヘキシル基、シウロペシチル基、フェニル基、チオフェンー2ーイル、チオフェンー3ーイル、フランー2ーイル、フランー3ーイルである請だはテトラビドロ(4H)ーピランー4ーイルである請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1H)ーピランール誘導存またはそれらの漢学的に許容される敵付加以一ル誘導存またはそれらの漢学的に許容される敵付加強。

(関求項17) R6 が水桒原子、メチル基、エチル基、ロープロピル基、ロープチル基、イソプロピル基、ロープキル基、イソプロピル基、シアノメチル基、メトキシカルボニルメチル基またはエトキシカルボニルメチル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1m) - ピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加

【請求項18】 R1がアリール基、置換アリール基、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シウロアルキル基まだは置換アラルキル基であり、シクロアルキル基または置換アラルキル基までは、各々水素原子、アルキル基、置換アルキル基まだはアラルキル基であり、

R4が水素原子またはシアノ基であり、 R5がアルキル苺、シクロアルキル苺、アリール苺、個 換アルキル苺、個換シクロアルキル苺、個換アリール苺 または式(a)で摂される苺であり、 R6が水素原子、アルキル苺、個換アルキル苺、アリー

白塩

【請求項19】下記(1)~(26)にずれかの化合物である請求項4記載の5-スルホニルウレイド−(H) ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される設付加塩もしくはアルカリ付加塩。

(2) 5- (3-ベンゼンスルホニルウレイド) -4 シアノ-1-フェニル-(IH) -ピラゾール

(3)5-{3-(4-トルエンスルホニル)-ウレイド|-4-シアノ-3-メテル-1-フェニル-(IH)-ピラゾール

(4)5-{3-(4-トルエンスルホニル)-ウレイド}-4-シアノ-3-エチル-1-フェニル-(H))-ピラゾール

(5)5- (3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) -4-シアノ-3-n-ブチル-1-フェニル- (1 H ) -ピラソール

(6)5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-ウレイド}-4-シアノー1-フェニルー(H)-ビ ラソール

(7) 5 − (3 − (4 − クロロベンゼンスルホニル) − ウレイド) − 4 − シアノ − 3 − メチルー 1 − フェニルー (IH) − ピラソール

(8) 5 - (3 - (4 - クロロペンゼンスルホニル) -ウレイド] - 4 - シアノ - 3 - エチルー1 - フェニルー (1H) - ピラソール

(9)5 − [3 − (4 − トルエンスルホニル) −ウレイド] −4 − シアノ−3 − シアノメチル−1 −フェニル− (IH) −ピラゾール

(10) 5 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -4-シアノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-(IH) -ピラゾール(11) 5 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -4-シアノー3-イソプロビル-1-フェニル

- (IH) - ピラゾール (12) 5 - (3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - ウレイド) - 4 - シアノ - 3 - インプロビルー 1 - フェニルー (IH) - ピラゾール

(13) 5 - [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - ウレイド] - 1 - フェニルー (IH) - ピラゾール (14) 5 - [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - ウレイド] - 3 - メチルー 1 - フェニルー (IH) - ピラゾール

(15)5- {3-(4-イソプロピルベンゼンスルホニル)-ウレイド} -4-シアノ-1-フェニル-(IH )-ピラソール

(16)5- {3- (4-インプロピルペンゼンスルホニル) -ウレイド} -4-シアノ-3-メチル-1-フ

ェニルー(1H) ーピラゾール

(17) 5 - (3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 - ベンジルウレイド] - 4 - シアノ - 3 - メチル- 1 - フェニルー (1H) - ピラゾール (1B) 5 - (3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒカレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (カレイド) - 4 - シアノ - 3 - シャルー 1 - (カレイド) - 4 - シアノ - 3 - シアノ - 3 - シャルー 1 - (カレイド) - 4 - シアノ -

(19) 5 - |3ーベンジルー3 - (4ークロロベンゼ ンスルホニル) ーウレイド] ー4ーシアノー3ーメチル ー1ーフェニルー(IH)ーピラゾール

ドロー (4H) ーピランー4ーイル) ー (1H) ーピラ

(20)5-[3-(4-プロモベンゼンスルポニル) -ウレイド]-4-シアノ-3-メチル-1-フェニル -(1H)-ピラゾール

(21)5- [3- (2-ナフチルスルホニル)ウレイ ド] -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラゾー ..

(22) 5- [3- (4-エチルペンゼンスルホニル) ウレイド] -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラソール (23) 5- {3- (4-イソプチルベンゼンスルホニ

ル) ウレイド) -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラソール · (24) 5- |3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド| -3-メチル-1-シクロヘキシル- (1

H) - ピラゾール (25) 5 - [3 - (4 - n - ブチルベンゼンスルホニル) ウレイド] - 3 - メチルー 1 - フェニルー (1 H) - ピラゾール

(26) 5- (3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) ウレイド) -3-メチル-1-フェニル- (1H)-ピラソール

【発明の詳細な説明】

[0001]

【免明の属する分野】本免明は新規なスルホニルウレイドピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなるエンドセリン変換酵素阻容剤、およびこのエンドセリン変換酵素阻容剤を有効成分とする循環器系疾思などの各種疾患の治療薬、および予防薬に関するものである。

[0002]

【従来の技術】エンドセリン(以下、ETと略す)は血管内皮細胞の培養上滑から単離された21アミノ酸與基からなる強力な血管収認ベプチドである(Yanagisawaら、Nature,322,411-415,1988)。ETは生体内で強い血管収縮作用、細胞地頭作用を有し、血管など各種酸器で生産され生理的に重要な役割をはたしていると考えられている。またETはその作用から高血圧、クモ膜下出血後の脳血管れん結、心筋梗塞、動脈硬化、腎不全、心不全、端息等の疾患の成立に関わっていると考えられて不全、端息等の疾患の成立に関わっていると考えられて

阻害剤としての作用は全く不明であった。 誘導体が記載されているが、そのエンドセリン変換酵素 9-482、W092/10480にはスプホニブウフィドプラゾーブ (9) 934-938, Pol. J. Pharmacol. Pharm. (1974), 26(4), 47 2-148482, Indian J. Chem., sect. B (1986), 258 2). 第28巻, 49-59頁 、特開平1-47757、特開昭6 ミドンが知られていた。学術報告名城大学農学部(199 タナシエンシス等の放線菌によって生産されるホスホラ ECEを阻害する化合物としてはストレプトマイセス・ 治療をよび予防に有効であると考えられる。これまでに を阻害しETの生合成を抑えることは上記の各種疾患の 素(ECEと略す)により生成される。従って、ECE ETと略す)から特異的プロテアーゼであるET変換酵 の角い控題存むめるパッグエンドセンソ:(以下、pig ことが知られている。ETはその生合成において、活性 血中などにおいてET濃度が正常人に比して有為に高い 患者、川崎病患者、シスプラチン投与時の腎障容患者の いる。また、フイノー思名、パージャー病患者、高安病

**種疾患の治療剤および予防剤の開発とを課題とするもの** 物質の解明と、このECEの阻害作用に基づいた上記名 高安助脈炎、フイノー病、糖尿病の合併症)、潰瘍(胃 不全(子偈症)、血管障害(動脈硬化、パージャー病、 下出血、脳卒中、脳梗塞、アルツハイマー病)、分泌系 性高血圧、喘息)、神経性障害(脳血管れん箱、くも膜 整照、不安定狭心症、心肥大、高血圧)、気管収益(節 循環器系の疾患(例えば心筋虚血、うっ血性心不全、不 因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば てこのECEを阻容する物質の解明によって、ETに起 を阻害する物質の鮮明が求められるところであり、そし れることになる。すなわち本発明は、ECEを阻害する などの治療薬および予防薬の新たな開発の可能性が開か 潰瘍)、臨瘍(肺ガソ)、胃粘膜障害、、 エソポトキシ ンショック、敗血症、腎障害(急性および侵性腎不全) 【発明が解決しようとする課題】上記理由から、ECE

を数す。 R2 およびR3 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル基、シクロアルケニル甚、アリールお、ヘテロ環甚、ヘテロアリールアルキル甚、 世換アルキル基、 世換アルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルケニル 甚、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルカニルアルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換シクロアルカニルアルキル基、 世換シクロアルキル基、 世換ヘテロ環路、 もしくは世換ヘテロアリールアルキルを、 音を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表

(0004

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ET変換酵素阻害剤について鋭意研究を試みた結果、下配一般式で示される化合物が上記の公知化合物よりも格段に優れた阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、

**の一般共 (1) もしくは (2)** 

【食中、Aは酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリールアルキル基、ヘラロ環基、一OR<sup>7</sup>、ーSR<sup>7</sup>、ーN(R<sup>7</sup>)、R<sup>7</sup>、度換アルキル基、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルを、置換シクロアルキルーのでは、で換ァフールを、で換ァフールを、で換ァフールを、で換ァフールを、で換ァフールを、で換ァフールを、で換ァフールを、で換ァフールを、で換った。ではではでは、ではなどのでは基を要すか、または式(a)

$$-A_1 - A_2 - A_3 - A_4 - (CH_2)_0 - R^4$$

-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> R<sup>x</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> R<sup>x</sup>

もしくは式 (b)

す。R4およびR6 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、各々米素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、マリール基、ヘテロアリールアルキル基、一OR12, -N (R12) R13, -CO-S-R12, -CO-R12, -CO-R12, -O-CO-R12, -O-CO-R12,

- (1) Rプ及びR<sup>7</sup> は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキール基、シクロアルキール基、シクロアルキール基、シクロアルキール基、シクロアルキール基、ではアルキール基、置換アルキール基、置換アルキール基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルキルーのではアリールを、ではアリールを、ではアリールを、ではアリールを、ではアリールを、ではアリールを、ではアリールでルールーのでは、アクロアルキーが、ではアリールアルキル基で設す。ただし、「N(Rが合する窒素原子と共に、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい的和3ないし8員環を要してもよい。(2) A1、A2、A3、および A4は同一または異なって
- 各々単結合もしくは、一CH2一を要すが、または瞬り合う二つが一緒になって一CH=CH=成いは一C三Cーを要す。
  (3) Rがはなくてもよいが、1つまたは2以上あってもよく、環構成炭素原子に結合する水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なってハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニルを、アルキール基、シクロアルケール基、アリールを、アリールを、アラルキル基、シクロアルケールを、アリールを、アウルマルを、ペテロ環接、または一般によりには、
- (4)oおよびpは独立してOまたは1から3の数数(た だし、oとpは同時にOにならない)を表す。
- (5) Jは鼓索原子、または−S(O)<sub>Q</sub>−(式中、q はO、 1、または2 を喪す)を喪す。

- (6) R<sup>11</sup>は水紫原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキル甚、ツクロアルキル甚、マリール芸、ペテロ環勘、ヘテロ環勘、でロヴアルキル勘、置換アルキル基、置換シクロアルキニル型、で換シクロアルキル子ルキル基、でしたシクロアルキルンでは、でしたアルキル基、でしたアルキルは、でしたアルキルは、でしたアリールができるでは、またはでは、アルキルができるでは、またはでは、アルキルボ、では、アルキルボ、では、アルキルボ、では、アルキルボ、では、アルキルボ、では、アルキルボールができるできる。
- (7) A5、A6、A7およびA8は同一または異なって名々単結合、もしくは一CH2-を要すか、または隣り合う二つが一格になって−CH=CH-或いは−C≡C-を要す。
- (8) RYは一OR8、-N(R8) R9、-CO-R8、-CS-R8、-CO2-R8、-CO-S-R8、-CO-S-R8、-O-CO-R8、-O-CO-R8、-O-CO-R8、-O-CS-R8、-CON(R8) R9、-CON(R8) R9、-S(O) 1 -R8、-SO2-N(R8) R9、-S(O) 1 -R8、+には-N(R8) -CO-R9を設す。
- **紫原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シ** い。ただし、-0-C0-R8. -0-CS-R8. -ロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を喪してもよ キル甚を表す。ただし、-N(R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup>,-CON ルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 原子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シケ S-CO-R12, -S-CS-R12, -SO-R12 # 換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール は一SO2 一R<sup>8</sup> のときは、R<sup>8</sup> は水素原子でない。 S-CO-R8, -S-CS-R8, -SO-R8 宗た 原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテ はR8及びR9は互いに結合して、それらが結合する窒素 アラルキル甚、ヘテロ環甚、またはヘテロアリールアル ロアルキル甚、シクロアルケニル基、シクロアルキルア たは-SO2 -R12 であるときは、R12は水素原子で アルキル基、または歴換ヘテロ環甚を表す。ただし、R ロアルケニル苺、粒枝シクロアルケニルアルキル苺、餡 アルキル基、賃換シクロアルキルアルキル基、賃換シク **甚、置換アルケニル基、置換アルキニル甚、置換シクロ** テロアリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル クロアルキル基、シクロアルケニル甚、アリール基、ヘ (11) R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は同一または異なって、各々水 (10) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水素 4またはR6が101C01R12.101CS1R12.1 (R8) R9. -CSN (R8) R9. -SO2 -N (9) 1は0、1または2を要す。 (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup>. またはーN (R<sup>8</sup>) -CO-R<sup>9</sup>の場合
- (12) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アル

<u>=</u>

環基における置換基は、同一または異なって1個または -A7-A8-RY、または式(e) アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、~A5-A6 ケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 ロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアル ノ甚、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シク 2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ苺、シア 基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ ケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアル キニル基、危換シクロアルキル基、危換シクロアルキル

$$-A_1 - A_2 - A_3 - A_4 -$$
(e)

い。〕で扱される化合物またはそれらの薬学的に許容さ 接する炭素原子に結合する置換基とうしが結合し、該数 置換シクロアルケニルアルキル基、徴換アリール基、固 る。ただし、当該置換基が置換シクロアルキル基、置接 基、アリール基またはヘテロ環基を表す)から選ばれ セリン変換酵素阻容剤、 れる酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンド **換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロ** シクロアルケニル甚、置換シクロアルキルアルキル基、 素原子と一緒になって、4~8員環を形成してもよ アリールアルキル基における歴換甚である場合には、隣 (式中、B環はシクロアルキル基、シクロアルケニル

答、エンドトキシンショック、敗血症、または腎障害の カリ付加塩を含有する循環器系の疾患、気管収縮、神経 ②前記一般式 (1) もしくは (2) で表される化合物ま 性障害、分泌系不全、血管障害、溃瘍、腫瘍、胃粘膜障 たはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアル 治療薬または予防薬、

②前記一般式(1)で扱わされる5-スルホニルウレイ ドー(1H) ーピラソール誘導体、(但し、以下の化合

【化41】

【化42】

i) 下記式 物を深へ。 [化37]

[54644-70-1]

Indian J. Chem., sect.B 934, 25B(9), (1986)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

【化43】

はアルキル基である化合物

ii)R1 が2ーメチルフェニル苺でかつ、R5が水漿又

で表される化合物

iii) R1 が-NR7R71である代合物

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

物)またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしく ④前記一般式(2)で扱される3-スルホニルウレイド

iv)R1 が閏換ヘテロアリールアルキル苺である作合

はアルカリ付加塩。、

ー(1H)ーピラゾール誘導体(但し、以下の化合物を

1) 下記式

【化47]

[54569-73-2]

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

[54569-72-1]

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

学纲報告名妓大学最学部 [144849-11-6]

【化48】

[化49]

[144849-09-2] 学術與告名城大学費学部 49, 28, (1992)

# 7517

[144849-08-1] 学術報告名城大学農学部 48, 28, (1982)

で表される化合物 ii) R<sup>1</sup> が2ーメチルフェニル基でかつ、R<sup>5</sup>が水素で

iii)尺1が回換又は無度換ピラゾリルである化合物 iN) 尺1が回換ヘテロアリールアルキル基である化合物)またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩またはアルカリ付加塩、

もしくは式(d)

を要す。R2 およびR3 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、西換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキル基、面換シクロアルケニルアルキルを、面換マウロアルケニルアルキルを、面換マフロアリール基、面換マフロアリール基、面換マフロアリール基、面換マフロアリール基、面換マフロアリール基、面換マロアリール基、面換マロアリー

S-R12 -0-CO-R12 -CON (R12) R13,

甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロ環基、ヘテロア

リールアルキル苺、-N (R12) R13, -OR12, -S

(O) 1-R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -C

**−O−SO2 −R12, −SO2 −N (R12) R13, −N** (R12) −CO−R13、団換アルキル基、団換アルケニ ル基、団換アルキニル基、団換シクロアルキル基、団族

苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキル苺、シ ロアリールアルキル基を表すか、または前記式(c)も R13<sub>.</sub> —SO<sub>2</sub> —N (R12) R13、 関換アルキル勘、間 R12, -CO-R12, -CS-R12, -CON (R12) 甚、アリール甚、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ールアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは 換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリ **置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置** シクロアルケニル苺、置換シクロアルキルアルキル苺、 ル基、危換アルキニル基、散換シクロアルキル基、危換 SO2 -R12, -SO2 -N (R12) R13, -N R12, -0-CO-R12, -CON (R12) R13, -0 -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -CS-ルキル棋、-N(R12)R13. -OR12. -S (O) | ール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロアリールア クロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリ **恭、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル** ルアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは 苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキル キニル苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキル ール甚、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、置換ヘテ ルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリ ル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルア 換アルケニル甚、置換アルキニル甚、置換シクロアルキ リールアルキル基、 -S (0) | -R<sup>12</sup>. -CO2 -ル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキル ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキ (d)を表す。R4は水素原子、ハロゲン原子、シアノ シアノ苺、ニトロ苺、アルキル苺、アルケニル苺、アル しくは(d)を喪す。Rg は水素原子、ハロゲン原子、 (d)を表す。R<sup>5</sup>は、アルキル苺、アルケニル苺、ア (R12) — CO—R13、置換アルキル基、置換アルケニ

(1) R7 は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル甚、シクロアルケニル 甚、シクロアルケールアルキル甚、アリール基、アリール基、アラルキル甚、ベラロアルケニルアルキル基、アリール基、西換アルキル基、西換アルキル基、西換アルキル基、西換アルキル基、西換アルキル基、西換アリールアルキル基、西換アリール基、西換アリール基、西換アリール基、西換アリール基、西換アリール基、西換アリール本ルー基、西換アリールールアルキルーのでは表表す。

(2) oおよびpは独立してOまたは1から3の整数 (ただし、oとpは同時にOにならない)を要す。

(3)  $\cup^0$ は酸紫原子、または硫黄原子を装す。

(4) R14は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルカニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ペテロ環基、ペテロアリールアルキル基、西換アルキル基、西換アルキニル基、西換シクロアルカニル基、西換シクロアルカニル基、西換シクロアルカニル基、面換シクロアルカニル基、面換シクロアルカニル基、面換シクロアルカニル基、面換シクロアルカニル基、面換シクロアルカニル基、面換マリール基、面換アフルキル基、面換マフールキル基、面換マフールキル基、面換マフールキル基を要す。

(5) 1は0、1または2を表す。

(6) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水栗原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニは、シウロアルキルは、シウロアルキル甚、シウロアルキル甚、シウロアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロ環甚、ヘテロアリールアルキル甚を要す。

(8) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキルル基、置換シクロアルキルル型、置換シクロアルキル基、置換アラルキル基、置換アラルキル基、置換ペテロ環基または置換ペテロアリールアルキル基における置換基または置換ペテロアリールアルキル基における置換基は、同一または異なって1個又は2個以上

b) R<sup>5</sup> がアルキル基のときはR<sup>4</sup> はシアノ基を衰し、 c) 式

a) R4 が水素原子のときはR1 は4ークロロフェニルま

たは2一メチルフェニルを扱し、

(比53)

で要される化合物を除く。』で要される化合物またはそれらの深学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、および

リール甚、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 ⑤前記一般式(2)[但し、Aは酸素原子または硫黄原 甚、ヘテロ環甚、ヘテロアリールアルキル甚、-N(R ルケニルアルキル甚、置換アリール甚、登換アラルキル 2 およびR3 はそれぞれ同一または異なっていてもよ **苺、置換アルキニル苺、置換シクロアルキル苺、置換シ** シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、ア ル苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキル苺、 子を喪す。R1 はアルキル苺、アルケニル苺、アルキニ シクロアルケニルアルキル苺、アリール苺、アラルキル 基、シクロアルキルアルキル甚、シクロアルケニル甚、 ル基、アルケニル基、アルキニル甚、シクロアルキル す。R4はハロゲン原子、シアノ苺、ニトロ苺、アルキ 基を長すか、または前記式(c)もしくは(d)を畏 **甚、酢換ヘテロ環勘または酢換ヘテロアリールアルキル** ニル甚、置換シクロアルキルアルキル甚、置換シクロア ルキニル甚、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケ ルキル甚、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換ア クロアルケニル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリ 甚、シクロアルキル甚、シクロアルキルアルキル苺、シ すか、または前記式(c)もしくは式(d)を喪す。R 換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 クロアルケニル甚、置換シクロアルキルアルキル甚、個 ーOR1 , ーSR1 、 置換アルキル甚、置換アルケニル ール甚、アラルキル甚、ヘテロ環甚、ヘテロアリールア く、水紫原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル アラルキル勘または置換ヘテロアリールアルキル勘を要

シクロアルキルアルキル基、徴換シクロアルケニルアル 換アルキル基、配換アルケニル基、置換アルキニル基、 R12, -CON (R12) R13, -OSO2 -R12, -S 基、ヘテロアリールアルキル基、-N (R12) R13, -ル甚、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ 投シクロアルキル格、囮換シクロアルケニル格、囮換シ アルキル苺、置換アルケニル苺、置換アルキニル苺、置 CON (R12) R13, -SO2 -N (R12) R13、 爾茲 12, -co2 -R12, -co-R12, -cs-R12, -環基、ヘテロアリールアルキル基、 -S(O)|-R ケニルアルキル苺、アリール苺、アラルキル苺、ヘテロ アルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアル ルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル甚、シクロ または前記式(c)もしくは(d)を表す。R<sup>5</sup>は、ア ロ環基または徴換ヘテロアリールアルキル基を表すか、 キル基、微換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテ **徴換シクロアルキル基、徴換シクロアルケニル基、超換** O2 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-R13, 國 R12, -co-R12, -cs-R12, -o-co-換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または前記式 換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、置 キルアルキル基、管換シクロアルケニルアルキル基、個 アルキル甚、置換シクロアルケニル甚、置換シクロアル **基、徴換アルケニル基、徴換アルキニル基、徴換シクロ** 12) R13, -N(R12) -CO-R13、 登換アルキル -R12, -CS-R12, -O-CO-R12, -CON OR12, -S (O) |-R12, -CO2 -R12, -CO ニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環 ルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケ ケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル甚、シクロア ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アル 前記式(c)もしくは(d)を表す。 R 6 は水素原子、 環基、賃換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または クロアルキルアルキル苺、置換シクロアルケニルアルキ 12) R13, -OR12, -S (O) | -R12, -CO2 -(R12) R13, -0-SO2 -R12, -SO2 -N (R (c) もしくは (d) を接す。前記及び後記の定費もし

(1) R<sup>7</sup>は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル シクロアルキニル シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アリール基、アラルキル基、全負でアルケニカリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アカロアルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキル方に取りのロアルキル基、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルを、面換シクロアルケニルで、面換アクロアルキル方で取り、アルキルが、面換アラルキルが、面換アラルキルが、面換マラルキルが、面積で、アルケニアリールマルボを表す。

(2) oおよびpは独立してOまたは1から3の整数 (ただし、oとpは同時にOにならない)を表す。

(3) 」のは酸素原子、または硫酸原子を表す。
(4) R14は水素原子、アルキル基、アルキニル基、アルキニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロアは、ヘテロアリールが、アリール基、アカルキル基、危険アルキル基、危険アルキル基、危険アルキル基、危険シクロアルキル基、危険シクロアルケニルを、危険シクロアルケニルを、危険シクロアルケニルアルキル基、危険シクロアルケニルアルキル基、危険シクロアルケニルアルキル基、危険シクロアルケニルアルキル基、危険シクロアルケニルアルキル基、危険シクロアルケニルアルキル基、危険シクロアルケニルアルキル基、危険マクロアルケニルアルキル基、危険マクロアルケニルアルキル基、危険マクロアリールカ、危険マクロアルカールを、危険マクロアリールアルキル基を表す。

(5) 1は0、1または2を表す。

(6) R8 及びR9 は同一または互いに独立して水素原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキルアル アルキル甚、シクロアルケニル甚、シクロアルキルアルキルボ、シクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、アリール甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル甚を寿す。

(7) R12およびR13は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキール基、シクロアルキルー型、シクロアルキルアルキルー型、シクロアルケニルー型、シクロアルキルー型、アリールー型、アルキルー型、アロロ関連、危険アルキルー型、危険フェニルーでは、では、アリールー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型、では、アルキルー型を受す。

【0005】本発明における各種の基を以下に説明する。アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、2一プロピル、プチル、2ープチル、ペンチル、ヘキシプロピル、1,1ージメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、などの直鎖または分枝した世素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。置後アルキル基としては好ましくはシクロアルキルアルキルボ・

かクロアルケニルアルキル基、アラルキル基等が挙げられる。アルケニル基としては、例えばピール、アリル、2ープロベニル、1ープチニル、2ープテニル、3ーペンテニル、1ーペンテニル、2ーペンテニル、3ーペンテニル、4ーペンテニル、1ーペキセニル、5ーペキセニル、3ーペキセニル、3ーペキセニル、4ーペプテニル、2ーペプテニル、6ーペプテニル、1ーペプテニル、5ーペオウニル、1ーオクテニル、5ーペプテニル、3ーオクテニル、1ーオクテニル、6ーオクテニル、6ーオクテニル、1ーオクテニル、6ーオクテニル、1ーオクテニル、6ーオクテニル、5ーオクテニル、6ーオクテニル、7ーオクテニル、などの質質または分技した政衆原子数2~8回のアルケニル基が挙げられる。

【0006】アルキュル基としては、解えばエチェル、1ープロピュル、2ープロピュル、1ープチュル、2ーペンチュル、3ープチュル、1ーペンチュル、1ーペキシュル、3ーペキシュル、3ーペキシュル、1ーペオシュル、5ーペキシュル、1ーペプチュル、1ーペプチュル、2ーペプチュル、4ーペプチュル、4ーペプチュル、4ーペプチュル、4ーペプチュル、5ーペカチュル、4ーペプチュル、5ーペカチュル、4ーオクチュル、4ーオクチュル、5ーオクチュル、4ーオクチュル、5ーオクチュル、6ーペプチュル、4ーオクチュル、5ーオクチュル、6ーオクチュル、4ーオクチュル、6ーオクチュル、4ーオクチュル、1ーオクチュル、1ーオクチュル、1ーオクチュルが4年が4円もたり抜した改業原子数2~8回のアルキュル基が挙げられる。

【0007】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロペナテル、シクロペオ・デル、シクロペオカリン・、シのロペプチル、シクロオクチル、シスーデカリンー1ーイル、シスーデカリンー2ーイル、トランスープカリンー1ーイル、シスーデカリンー2ーイル、シフロアルキルをどの成素原子数3~12回のシクロアルキル基が挙げられる。シクロアルキルアルト・ガクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチルなどの政業原子数4~14回のシクロアルキルアルキル基が挙げられる。

【0008】シクロアルケニル甚としては、領えば1-シクロプテニル甚、1-シクロペンテニル甚、1-シクロペンテニル甚、1-シクロペンテニル甚、3-シクロペンテニル甚、3-シクロペキセニル甚、2-シクロペキセニル甚、2-シクロペキセニル甚、2-シクロペキセニル甚、1-イクテニル甚、4-イプテニル甚、4-イプテニル甚、4-イプテニル甚、2-オクテニル甚、3-オクテニル甚は、2-オクテニル甚、3-オクテニル甚は、2-オクテニル甚、3-オクテニル甚としては、対挙げられる。シクロアルケニルメチル、1-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメール

チル、3ーシクロペンテニルエチル、1ーシクロヘキセ シクロオクテニルメチル、1-シクロブテニルエチル、 チルなどの炭素原子数10個以下のアリール基が挙げら げられる。アリール甚としては、例えばフェニル、ナフ 紫原子数4~14個のシクロアルケニルアルキル甚が挙 ルエチル、2ーシクロオクテニルエチル、3ーシクロオ ル、4ーシクロへプテニルエチル、1ーシクロオクテニ シクロヘプテニルエチル、3ーシクロヘプテニルエチ ヘキセニルエチル、1ーシクロヘプテニルエチル、2ー ニルエチル、2ーシクロヘキセニルエチル、3ーシクロ オクテニルメチル、3ーシクロオクテニルメチル、4ー ニルメチル、1ーシクロオクテニルメチル、2ーシクロ チル、3ーシクロヘプテニルメチル、4ーシクロヘプテ 1ーシクロへプテニルメチル、2ーシクロへプテニルメ クテニルエチル、4ーシクロオクテニルエチルなどの政 1ーシクロペンテニルエチル、2ーシクロペンテニルエ

【0009】 アラルキル基としては、例えばペンジル、1ーフェニルエチル、2ーフェニルエチル、3ーフェニルプロピル、1ーフェニルプロピル、2ーフェニルプラル、2ーフェニルプラル、4ーフェニルブチル、3ーフェニルブチル、2ーアチル、1ーフェニルブチル、1ーナフチル、1ーフェニルブチル、1ーナフチル)ーエチル、2ー(2ーナフチル)ーエチル、2ー(2ーナフチル)ーエチル、2ー(2ーナフチル)ーブロピル、2ー(2ーナフチル)ーブロピル、4ー(1ーナフチル)ーブオル、3ー(2ーナフチル)ーブカルなどの世無原子数14以下のアラルキル基が挙げられる。

ル、3ー(1H)ーインダゾリル、8ープリニル、2ー ル、3ーフリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラ げられる。具体的には、2ーピリジル、3ーピリジル、 環とベンゼン環もしくはナフタレン環が結合した基が挙 個含む5員環の基、あるいは上記の環同士または上記の ~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む などが挙げられる。ヘテロアリール基としては、例えば れる。不飽和複素環甚としてはイミダゾリンー2ーイル ホリニル、3〜モルホリニル、モルホリノなどが挙げら としては2一ピペラジル、1ーモルホリニル、2ーモル 口原子と炭素原子で構成される5~6員環の不飽和複素 キナゾリニル、3ーシンノリニル、2ーナフチリジニル リル、2ーペンゾフリル、2ーペンゾチエニル、2ーキ ゾリル、ピラゾリル、ピロリル、2ーチアゾリル、3ー 4ーピリジル、2ーチエニル、3ーチエニル、2ーフリ 5~6員環の甚、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1 窒素原子を1~4個含む5~6員環の基、窒素原子を1 環基もしくは飽和複素環基が挙げられる。飽和複素環基 たは窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた2~3個のヘテ ノリル、3ーキノリル、4ーキノリル、2ーインドリニ インチアゾリル、2ーオキサゾリル、3ーインオキサン 【0010】ヘテロ環基としてはヘテロアリール基、ま

-プロピル、3 - (3 - ピラソリル) -プロピル、1 -ピロリルメチル、3 - (1 - ピロリル) -プチル、2 -ましくは、同一または異なって1個または2個以上あっ N (R8) -CO-R9としては、2-ピロリジノン-ては、ピペリジソー1ーイルースルポニル、ピロリジン カルポニルが挙げられ、-SO2 -N(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup> とし ニル、ピロリジンー1ーイルーチオカルボニル、4ーモ 8) R9 としては、ピペリジンー1ーイルーチオカルボ イルーカルボニル、4ーモルホリノカルボニル、パペラ 1ーイルが挙げられ、一CON(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup>としては、 はーN(R)) R ごとしては、ピペリジンー1ーイル、 は飽和環が挙げられる。例えば、一N(R8) R9また 窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0~2個のヘテロ原 合して形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい CO一R<sup>9</sup>の場合にR<sup>7</sup>とR<sup>71</sup>またはR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が互いに続 8) R9, -CON (R8) R9, -CSN (R ゾリルメチルなどが挙げられる。—N(R<sup>7</sup>)R<sup>71</sup>.— ピロリルメチル、2ーチアゾリルメチル、4ー(2ーチ エチル、テトラゾリルメチル、3一(1ーピラゾリル) ルーペンチル、2ーイミダゾリルメチル、トリアゾリル ル、3ーフリルメチル、5ー(3ーフリル)-3ーメチ ル、3ーチエニルメチル、4ー(2ーチエニル)-3-メチル、3ー(2ーチエニル)ー2ーメチループロピ ピリジルプロピル、4ーピリジルメチル、2ーチエニル チル、3ーピリジルメチル、3ーピリジルエチル、3ー る。具体的には、2ーピリジルメチル、2ーピリジルエ 個合む5~6 員環などの基が結合したものが挙げられ 含む5員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1 を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を 基に窒素原子を1~4個含む5~6負環の基、窒素原子 ば直鎖または分岐した炭素原子数が1~8個のアルキル てもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、シクロ ルケニル甚、徴換アルキニル基における徴換基として対 及びヨウ素原子が挙げられる。置換アルキル基、置換ア る。ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素 1ーイル、3ーオキソー4ーモルホリノ等が挙げられ ル、ピペラジンー1ーイルースルホコルが挙げられ、-**ー1ーイルースルホニル、4ーモルホリノースルホニ ラキリノチオカラボニラ、ピペラジソー1ーイパーチ**オ ジンー1ーイラーカラボリアが挙げられ、一CSN(R **パスコジソー1ーイラーセラボリラ、パロンジソー1ー** ピロリジンー1ーイル、4ーモルホリノ、ピペラジン-子と供素原子で構成される3~8 長環の不飽和環もしく 粒和3 長ないし8 貝張としては、一つの弦紫原子の街に アゾリル) ーペンチル、3ーインチアゾリルメチル、3 メチルーグチル、2ーフリルエチル、2ーフリルペンチ 【0011】ヘテロアリールアルキル苺としては、例え (2-オキサゾコル) ーペンチル、、3ーインオキサ

ヒドロキナゾリンー6ーイルーエチル等が挙げられる。 ル、宧換アリール甚としては2.3ージヒドロー(1 ロー (1H) ーインドールー5ーイルーエチル、5. キル苺としては、2, 3, 4, 5, 6, 7ーヘキサヒド ル、餂枝シクロアルケニル勘としては、2, 3, 4, ドールー5ーイル、パーヒドロベンゾフランー5ーイ 例えば、館枝シクロアルキル掛としてはパーヒドロイン **基どうしが結合し、該炭素原子と一緒になって、4∼8 甚、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキ** ルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル ニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロア 挙げられる。置換シクロアルキル甚、置換シクロアルケ R8. -CS-R8. -CO2 -R8. -O-CO-R -RY、式(e)、-OR8 . -N (R8 ) R9 . -CO-**払、ヘテロアリールアルキル基、−A5−A6−A7−A8** シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル 甚、シクロアルキルアルキル甚、シクロアルケニル甚、 ル苺、アルケニル苺、アルキニル基、シクロアルキル てもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキ ましくは、同一または異なって1個または2個以上あっ キル基、または囮換ヘテロ環基における囮換基として好 リール甚、置換アラルキル苺、置換ヘテロアリールアル アルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換ア キル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキル N(R<sup>8</sup>) —CO—R<sup>9</sup> が挙げられる。包徴シクロアル -R8. -O-CO-R8. -CONR8 R9. -S -A6-A7-A8-RY、式(e)、-OR8 -N アルキル甚、シクロアルケニル基、アリール甚、-A5 ロアリールアルキルとしては、5, 6, 7, 8ーテトラ 6ーイルーメチル、置換ヘテロ環基としては、5,6. ル、置換アラルキル基としては、2.3ージヒドロー H) -インドールー5 - イル、2. 3 - ジヒドロベンン 6, 7, 8ーテトラヒドロキノリンーフーイルーエチ 5, 6, 7ー~キサヒドロー(1m)ーインドールー5 る4~8員環の不飽和環もしくは飽和環が挙げられる。 **員環を形成したものとしては、簑素、酸素、硫黄原子か** ル基の場合において、隣接する炭素原子に結合する置換 -N (R<sup>8</sup> ) R<sup>9</sup>、 非たは-N (R<sup>8</sup> ) -CO-R<sup>9</sup> が (R8) R9, -CO-R8, -CS-R8, -CO2 7. 8-テトラヒドロキナゾリン-6-イル、徴換ヘテ レザソー6ーイブ、1、3-ジギキヤイソダソー4ーム フランー5ーイルーエチル、徴換シクロアルケニルアル ドロインドールーガーイルーエチル、パーヒドロベンン イル、置核シクロアルキルアルキル基としては、パーヒ ーイル、5.6.7.8ーテトラヒドロキノリンー7ー ら選ばれた0~2個のヘテロ原子と炭素原子で構成され (O) | -R<sup>8</sup>. -SO2 -N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup>. または-【0012】R1として好ましくは、シクロヘキシル (1H) ーインドールー5ーイルーメチル、クロマン . - CONR8 R9. -S (O) |-R8. -SO2

> 基、フェニル基、2-ナフチル甚、3-ナフチル甚、3 好ましくは、ビニル基、エチル基、nープロピル基、イ げられる。R⁴ として好ましくは、水素原子、シアノ 甚、メチル基またはエチル基が挙げられる。R<sup>5</sup> として 子、メチル基、2ーメトキシエチル基、ペンジル基が単 ジル基が挙げられる。R3 として好ましくは、水素原 4ープロモフェニル基またはベンジル基などが挙げられ ル基、4-クロロフェニル基、3-プロモフェニル基、 エニル甚、4ーメトキシフェニル甚、3ークロロフェニ エニル基、4ーイソプチルフェニル基、3ーメトキシフ ニル基、4-n-ブチルフェニル基、3-イソブチルフ 苺、4ーイソプロピルフェニル苺、3-n-ブチルフェ -n-プロピルフェニル塔、3-インプロピルフェニル ーエチルフェニル基、3-nープロピルフェニル基、4 ートリル基、4ートリル基、3ーエチルフェニル基、4 る。R2 として好ましくは、水紫原子、メチル苺、ペン

例えば以下に示す方法によって製造することができる。

[0013] 一般式(1)で表される本発明化合物は、

る場合があり、立体異性体が存在する。本発明化合物に 化合物は1個若しくは複数個の不斉炭素原子を含んでい

は各異性体の混合物や単離されたものを含む。

メトキシカルボニルメチル描もしくはエトキシカルボニ

ルメチル基などの置換アルキル基が挙げられる。本発明

ル基、エチル基、nープロピル基、イソプロピル基もし が挙げられる。 Rg として好ましくは、水無原子、メチ イブ、またはテトラヒドロ(4m)-パラソー4-イド **≯ひェンー3ーイブ、レランー2ーイブ、レランー3ー** フェニル苺、阻換フェニル、チオフェンー2ーイル、 ソプロピル苺、ツクロヘキシル苺、ツクロペンチル苺、

くはn-ブチル甚などのアルキル甚、シアノメチル甚、

であり、R2 はR2 と同じ怠味を表し(但し水素原子は 除く)、 \ は水核攻撃により容易に置換しうる脱離甚を (式中、A. R1, R3、R4、R5、R6 は前記と同義

チウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシ ウムなどの金属水柴化物、プチルリチウム、フェニルリ り、合成することができる。前記反応において、塩甚と 中、冷却下、幸温下または加熱下反応させることによ キシド、リチウムアミド、リチウムジインプロピルアミ リウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カ しては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ 化合物(1 b)は、化合物(1a)と1~5当量の化合物 ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が、溶媒と ドなどの有機金属塩基、トリエチルアミン、ピリジン、 リム、水漿化リチウム、水漿化カリウム、水漿化カルシ してはペンゼン、トルエンなどの芳香族性炭化水素系溶 ド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtertーブト **丿ウム、炭酸水焼カリウムなどの無殻塩苺、水焼化ナト** (3)とを適当な塩基の存在下、通常用いられる溶媒

> 媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2ージクロロ られる。脱離基Wとしては、塩素原子、臭素原子、ヨウ 1、2ージメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリ アミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テ エタンなどのこロゲン化数化水素溶媒、ジメチルホルム ベンゼンスルホニルオキシ苺、トルエンスルホニルオキ **報原子母のハロゲン原子、メタンスルホニルオキツ格、** ジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げ メタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。 **シ苺、配換ベンゼンスルホニルオキツ苺、トリフルオロ** トラヒドロフラン、エーテル、1、4ージオキサン、

例えば以下 (日) ~ (E) に示す方法によって製造する 【0014】一般式 (la) で表される本発明化合物は、 (B) 本発明化合物 (la) は、化合物 (4) と 1~5 当

せることによって得ることができる。 常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応さ

量の化合物 (5) とを塩基の存在下或いは非存在下、通

どの無礙塩基、水柴化ナトリム、水柴化リチウム、水柴 酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムな

酸化ナトリウム、水酸化カリウム、皮酸ナトリウム、皮

(4) (式中、A. R<sup>1</sup>. R<sup>3</sup>. R<sup>4</sup>. R<sup>5</sup>. R<sup>6</sup> は前記と同義

前記反応において、塩基としては、水酸化リチウム、水

素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド ルム、1、2ージクロロエタンなどのハロゲン代表代が の芳香族性政化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホ どの有徴塩基が、治媒としてはベンガン、トルエンなど チルアミン、ピリジン、ジインプロピルエチルアミンな ウムジイソプロピルアミドなどの有機会属塩基、トリエ ド、カリウムtertープトキシド、リチウムアミド、リチ チルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシ などのアミド系洛媒、テトラヒドロフラン、エーテル、 ド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtertープトキジ **介カリウム、水素介カアシウムなどの金属水素介物、レ** 1、4ージオキサン、1、2ージメトキシエタンなどの

> trahedron Letters, 34, 2839, (1993) } 合成することができる。 [例えば、特開昭51-26816、Te 化合物は市販されているか、もしくは文献記載の方法で れらの混合溶媒が挙げられる。式(5)で表される原料 エーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそ (4)と1~5当量の化合物(6)とを適当な塩基およ 【0015】 (C) 本発明化合物 (la) は、化合物

ることができる。 冷却下、窯温または加熱下、反応させることによって得 び1~5当量の化合物 (7)の存在下、不活性溶媒中、

【化56】

は前記と同義である。]

|式中、A. R1 . R3 . R4. R5. R6 . Y および Z

甚、トリクロロメチル甚、トリプロモメチル甚、トリヨ

であり、Y および 2は求核攻撃により容易に置換しうる (式中、A. R<sup>1</sup>. R<sup>3</sup>. R<sup>4</sup>. R<sup>5</sup>. R<sup>6</sup> は煎記と同数

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記 (B)で述べたものと同様の物が挙げられる。

(D) 本発明化合物 (le) は、化合物 (4) と1~5当

を適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温ま 化合物(8)とし、これを1~5当豊の化合物(6)と 中、冷却下、整温または加熱下反応させることによって 量の化合物(7)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒 たは加熱下反応させることにより、得ることができる。

は前記と同数である。! (式中、A. R1. R3. R4. R5. R6. Yおよび Z

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記 (B) で述べたものと同様の物が挙げられる。

量の化合物(7)とを適当な堪甚の存在下、不活性溶媒 (E) 本焼明化合物 (la) は、化合物 (6) と1~5当

[化58]

できる。 却下、室温下、加熱下反応させることにより得ることが 合物(4)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷 式 (9) で表される化合物を得、これと1~5当費の化 中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって

> 甚、アラルキロキシ甚、アリールオキシ基、置換アリー しては同一もしくは互いに独立して、低級アルコキシ 本反応において、使用される塩基および溶媒は前記 ルオキシ基、1ーイミダゾリル基、トリフルオロメチル (7)、(8)及び(9)において、脱離基Y及びこと (B) で述べたものと同様の物が挙げられる。化合物 CN R<sup>4</sup>-NEINH<sub>3</sub>
> (12) が挙げられる。 ードメチル基等のトリハロメチル基及びハロゲン原子等 が出来る。 化合物(10)及び化合物(4')として製造すること [化59] 【0016】(F)原料化合物(4)は下記方法により

9), J. Med. Chem., 3263, 35, (1992), Chemcal Abstra 3''およびR3'''は-CH(R3'')R3'''がR3 (値 はR3 と同じ怠味を表し(但し水素原子は除く)、R 62-195376号、Aust. J.Chem., 42, 747, (198 応を行うことによって得ることができる。 式(10)で 化合物(13)とを適当な塩基の存在下、通常用いられ 原料化合物(4′)は、化合物(10)と1~5当量の 様な甚を衷し、R10はアルキル甚を喪す。} 閉昭60-115581号、J. Med. Chem. 34, 2892 ct56, 1459, (1962),米国特許第4622330号、特 記載(例えば J. Org. Chem., 21,1240, (1956).特別昭 **衷される原料化合物は市販されているか、もしくは文献** る溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることに よって得ることができるか、疎いは1~5当屋の化合物 し、α位に水無原子を持つ基に限る)と同じ意味になる (10)と化合物(14)とを還元的NIアルキル化反 {式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 、Zは前記と同模であり、R<sup>3</sup>

リウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水築ナ 55. (1993) ] の方法で合成することができるか、ある 81, 2456, (1959), Chemical abstract. 79, 146518, ウムtertープトキシド、リチウムアミド、リチウムジィ る場合は、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナト できる。化合物(10)と化合物(13)とを反応させ 下、宮温または加熱下反応させることにより得ることが 通常用いられる溶媒中、酸或いは塩基の存在下、冷却 いは化合物(11)と1~5当種の化合物(12)とを Heterocycles. 26,613, (1987), J. Org. Chem. 58, 61 (1991), 特费平6-503069号、J. Am. Chem. Soc., ソプロピルアミドなどの有機金属塩甚、トリエチルアミ リウムメトキシド、ナトリウムtertープトキシド、カリ ウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナト ム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、プチルリチ 塩基、水素化ナトリム、水素化リチウム、水素化カリウ トリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無樹

ン、ピリジン、ジインプロピルエチルアミンなどの有極 極熱が、溶媒としてはペンゼン、トルエンなどの芳香族 性敗化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2ージクロロエタンなどのハロゲン化敗化水素溶 旗、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1、4ージオキサン、1、2ージメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの組結性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。化合物(10)を化合物(14)で還元的 平 アルキル化を行う場合は、化合物(14)で還元的 下 アルキル化を行う場合は、化合物(10)と化合物(14)を水素化シアノほう素ナトリウム

および適当な酸の存在下、一般的に用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより得ることができるか、或いは化合物(10)と化合物(14)を適当な酸および触媒の存在下、水果穿囲気下で接触還元反応を行うことにより得ることができる。
[0017] (G)本発明化合物(2b)は、化合物(2a)と1~5当量の化合物(3)とを適当な塩基の存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより、合成することができる。

【化60】

|式中、A、R1、R2、R3、R4、R5、R6、Wit 助記と回路である。|

本反応で使用される塩基および溶媒としては前記(A)で述べたものと同様のものが挙げられる。一般式(2a)で表される本免明化合物は、例えば以下(H)~(K)に示す方法によって製造することができる。

(H) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (54) と 1~5 当量の化合物 (5) とを塩基の存在下或いは非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって抑ることができる。

|式中、A. R1. R3. R4. R5. R6は前記と同義である。|

量の化合物(6)とを適当な塩基および(7)の存在

下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下、反応さ

せることによって得ることができる。

【化62】

(8) で述べたものと同様のものが挙げられる。

(1) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (54) と1~5 当 R<sup>6</sup>、 R<sup>4</sup> v

R<sup>5</sup> N<sub>N</sub> N<sub>H</sub> · H<sub>2</sub>N - S-R<sup>1</sup> A M A M A N<sub>H</sub> · H<sub>2</sub>N - S-R<sup>1</sup> A M A M A N<sub>H</sub> · N<sub>H</sub>

[式中、Y , Z, A, R<sup>1</sup> , R<sup>3</sup> , R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> は前 記と同義である。]

北で四城でのか。 本反応において使用される塩基および溶媒としては前記 (B)で述べたものと同様のものが挙げられる。

[0018] (J) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (1 8) と1~5当量の化合物 (7) とを適当な堪基の存在

【化63】

下、不活性治媒中、冷却下、室温まだは加熱下反応させることによって化合物(19)とし、これを1~5当重の化合物(6)と適当な塩基の存在下、不活性治媒中、冷却下、室温まだは加熱下反応させることにより、得ることができる。

|式中、Y , Z , A , R1 , R3 , R4 , R5 , R6 は前記と同義である。| 本反応において使用される塩基および溶媒としては前記(B)で述べたものと同様のものが挙げられる。
(K) 本発明化合物(2a)は、化合物(6)と1~5当

(K) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (6) と1~5当量の化合物 (7) とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって式 (9) で表される化合物を得、これと化合物 (18) とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温下、加熱下反応させることにより得ることができる。

(式中、Y , Z, A, R1, R3, R4, R5, R6 は前記と同義である。) なと同義である。) 本反応において使用される塩基および溶媒としては前記

(B) で述べたものと同様のものが挙げられる。[0019] (L) 式 (18) で要される化合物は以下の方法により化合物(20) 及び化合物(23) としての方法により化合物(20)

[化65]

待ることが出来る。

ル化反応を行うことよって得ることができる 化合物(20)に化合物(14)とを還元的 14 アルキ ことによって得ることができるか、或いは1~5当量の いられる溶媒中、冷却下、盆温または加熱下反応させる 当量の化合物(13)とを適当な堪志の存在下、通常用 きる。原料化合物 (23) は、化合物 (20) と1~5 溶媒中、加水分解反応を行うことにより、得ることがで 得、これを融或いは塩基の存在下、通常用いられる有協 または加熱下反応させることにより化合物(21)を いられる溶媒中、酸成いは塩基の存在下、冷却下、窒器 合物 (11) と1~5当量の化合物 (22) とを通常用 (1991) ]の方法で合成することができるか、あるいは化 式(20)で表される原料化合物は市販されているか、 Wは前記と同義であり、R20はアルキル甚を喪す。] (其中、R3. R3. R3. R4. R5. R6. R10

塩基が、溶媒としてはペンゼン、トルエンなどの芳香族 ソプロピルアミドなどの有機会属塩基、トリエチルアミ ウムtertープトキシド、リチウムアミド、リチウムジィ リウムメトキシド、ナトリウムtertープトキシド、カリ ウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナト 嶅、水素化ナトリム、水素化リチウム、水素化カリウ ウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩 ム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリ は、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウ 化合物(13)と化合物(20)とを反応させる場合 **牡奴代水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、** ソ、アラジソ、ジインプロプラエチラアミンなどの体磁 、水素化カラシウムなどの金属水素化物、ブチルリヲ

得ることができるか、或いは化合物(14)と化合物 中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより ウムおよび適当な酸の存在下、一般的に用いられる溶媒 の混合溶媒が挙げられる。化合物 (20) を化合物 (1 テル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれら 4ージオキサン、1、2ージメトキシエタンなどのエー のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1、 媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど 1、2ージクロロエタンなどのハロゲン代数化水素溶 4)で還元的 〒 アルキル化反応を行う場合は、化合物 において、水酸基、カルポキシル基、アミノ基、チオー 接触還元反応を行うことにより得ることができる。 (14)と化合物(20)を水素化シアノほう素ナトリ 【0020】前記(A)~(L)の反応における化合物 (20)を適当な設および触媒の存在下水素雰囲気下で

> N WILLEY&: SONS, 1991年) により、目的とする化合物を得ることができる。使用さ 護しておき、反応を実施した後に保護基を除去すること えば、Protective Groups in Organic Synthesis, JOH 常の保護甚を用いればよく、このような保護甚の導入お れる保護甚としては、有機合成化学の分野で使われる通 ル基等の反応性基を有する場合は予め適当な保護基で保 よび除去は通常の方法に従って行うことができる。(例

チル基、tertープチル基、ペンジル基等が挙げられる。 合物(1)または(2)及びその薬理学上許容される塩 に供することも可能である。化合物(1)または(2) 化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、 が挙げられる。上述した製造法における中間体及び目的 アミノ苺の保護苺としては、tert-ブチルオキシカルポ 甚、エチル甚、プロピル甚、ノルマルプチル甚、イソブ **挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、メチル** ンソイル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等が テトラヒドロビラニル苺、ペンジル苺、アセチル苺、ベ 例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基。 あるが、付加物も本発明に含まれる。 は、水或いは各種溶媒との付加物の形で存在することも せ、敵または塩基を加えて、塩を形成させればよい。化 の形で得られ得る場合には、適当な溶媒に溶解懸濁さ の塩を取得したいとき、化合物(1)または(2)が塩 た、中間体においては、特に精製することなく次の反応 グラフィー等に付して単離精製することができる。ま 濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマト トキシカルボニル基、ペンジルオキシカルボニル基など トキシメチル甚、アセチル基、ベンゾイル基、tertープ 保護基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、メ ンゾイル甚、ベンジル基等が挙げられる。チオール基の ニル苺、ベンジルオキシカルポニル苺、アセチル苺、ベ

物、又は製造例及び実施例で得られる化合物が挙げられ たは(2)で表される化合物として、例えば以下の化合 **【0021】上記のように製造される一般式(1)、ま** 

[喪1]

Ħ

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
Me-	Χę.	X.e	Me-	Me-	ĕ.	Me-	X.	ĕ.	₹ e	₹ e	<u>₹</u>	Me-	Μę	¥ e•	<u>~</u>	<u>*</u>	Ме-	Κę	Me.	₹ e•	Me-	꼬
±	±	±	±	±	÷	±	±	±	¥	÷	÷	±	÷	Ŧ	±	±	±	±	÷	±	÷	R²
±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	73.
÷	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	P.
와	P	子	뫄	₽	P	₽	₹	₹		₹		무	- -	ş	3		P	P	₹	7	구	湿
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyi-	2-Furyl-	4-Pyridyi-	3-Pyridyl-	2-Pyridyi-	Ph-	Cyclohexyi-	Cyclopentyl-	gu-	"Bu-	7	Ļ	, th	, K	R

【费2】

(26)

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	P	÷	±	±	Cyclohexyl-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₽	Ŧ	±	±	Cyclohexyt-	Ö
H <sup>2</sup> CO <sup>2</sup> HO	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	ş	±	±	±	Cyclohexy4-	0
CH <sub>2</sub> CN	₹	±	÷	±	Cyclohexyl-	0
3-Thlenyl-	₹	±	±	÷	Cyclohexyl-	0
2-Thlenyl-	P	±	÷	Ŧ	Cyclohexyl-	0
3-Furyt-	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
2-Furyi-	₽	÷	±	Ŧ	Cyclohexyl-	0
4-Pyridyl-	亨	±	±	±	Cyclohexyl-	0
3-Pyrldyl-	₹	÷	¥	±	Cyclohexyl-	0
2-Pyridyl-	7	±	±	±	Cyclohexyl-	0
₹	₹	÷	±	±	Cydohexyl-	0
Cyclohexyl-	₹	¥	±	±	Cycloheoyl-	0
Cyclopentyl-	₹	±	÷	±	Cyclohexyt-	0
CF <sub>S</sub> -	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
	₹	±	±	±	Cydohexyl-	0
Ę	₹	±	÷	±	Cyclohexyl-	0
7-	₹	±	Ŧ	±	Cyclohexyl-	0
Pr.		±	Ŧ	±	Cyclohexyl-	0
÷	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
*	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	٩
70	۳,	7,	₹.	₹	R.	A

【要4】

0	o	0	0	0	٥	0	0	0	o,	<b>o</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
₹	ş	₹	₹	¥	₽	팕	₹	Ph-	₹	₹	₹	7	7	₹	₹	.₽ .₹	뫋	₹	₹	구	₹	₹	73.
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	₽,
±	±	±	±	÷	÷	÷	Ŧ	±	¥	÷	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	<u>+</u>	±	±	₽,
±	±	±	±	±	±	Ŧ	Ŧ	±	±	±	÷	±	Ŧ	÷	÷	±	÷	±	÷	±	±	÷	7,
₹	₹	₽	뫈	₽		₽	身	₽	₹	₽	₹	₹	₹	₽	₹	₹	7	₹	₹	₹	₹	₹	7 <u>0</u> ,
-(CH2)-NIMe2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH₂CO₂H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	C£3-	ğ	-18	ź	7	F	<u>*</u>	R <sub>6</sub>
														•									

(27)

特開平10-7658

月平10-765

_	٠,
	-
- 2	œ
	-
	n
•	••

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	۸
2-Me-Ph	2-Ma-P7	2-Mc-Ph-	2-Ma-Ph	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-1/8-21-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Ma-P7-	70
÷	÷	±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	Ŧ	±	±	±	÷	Ŧ	Ŧ	±	±	±	±	ሚ
±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	25
±	÷	±	±	±	±	¥	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	÷	±	±	±	±	±	±	₽,
₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	字	₽	₹	₹	₽,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Fury/-	2-furyt	4-Pyridyl-	3-Pyrfdyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ω; -	84	흋	7	"P <sub>7</sub> -	Ę	¥.	R

[0023] [费6]

	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	±	±	ż	3-Me-Ph-	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₽	±	±	±	3-Me-Ph-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН	₹	±	±	±	3-Ma-Ph-	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	-GH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	±	±	±	3-Ma-Ph-	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	±	±	±	3-Me-Ph-	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	-GH₂QN	₽	±	Ŧ	±	3-Me-Ph-	0
+ + + + + + + + + + + + + + + + + + +	3-Thlenyl-		±	±	±	3-Me-Ph-	0
* * * * * * * * * * * * * * * * * * *	2-Thienyl-	₹	±	±	÷	3-Me-Ph-	0
	ψ	₽	±	±	÷	3-Me-Ph	0
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	2	₽	±	±	±	3-Me-Ph-	0
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	4	₹	±	±	÷	3-Me-Ph	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	3-Pyrtdyt-	₹	±	±	±	3-Ma-Ph-	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2	ņ	₽	±	±	±	3-Me-Ph-	0
± ± ± ± ± ± ± 2.  ± ± ± ± ± ± ± ± 2.		₹	±	÷	±	3-Me-Ph-	0
	Cyclohexyl-	₹	±	±	±	3-Me-Ph	0
± ± ± ± ± 2.  ± ± ± ± ± ± 2.	9	₽	±	±	±	3-Me-Ph-	0
± ± ± ± ± 2.		₹	÷	±	±	3-Me-Ph-	0
± ± ± ± 2, ± ± ± ± 2, ± ± ± ± 2,		7	±	±	±	3-Me-Ph-	0
± ± ± 2.		₹	÷	±	±	3-Me-Ph-	0
± ± ~ ± ± ~		₹	±	±	±	3-Me-Ph-	0
± 2. ± 2.		₹	±	±	±	3-Me-Ph-	0
R1 R2 R3 R4 R5		₽	±	±	±	3-Me-Ph-	0
		RS	刄	뀒	₽,	η,	Þ

**游** 

(29)

特開平10-7658

(30)

찐	찟	뀒	71	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>
4-M6-P7-	±	±	Ŧ	₹	Me-
4-x-0-7	±	±	÷	무	£.
44977	±	±	÷	₹	Pr-
4-10-PT	±	Ŧ	Ŧ	₹	₹
4-Ma-Pit	±	±	±		å
4 MO-PT	÷	÷	±	₹	햦
4 Mg-PT	±	±	÷		Çî,
4-Ma-Ph	±	±	±		Cyclopentyl-
4-Me-Ph-	Ŧ	±	±		Cyclohexyl-
4×6-27	±	±	±		₽
4-Me-Ph	±	±	÷		2-Pyridyl-
4-Me-Ph	±	Ŧ	÷		3-Pyridyl-
4-Me-Ph	÷	±	±		4-Pyridyl-
4-Ma-Ph-	±	±	±		2-Furyt-
4-Me-Ph	±	±	±	₽	3-furyt-
4-80-75	±	±	±	₽	2-Thienyl-
4 Me Ph	±	±	±	7	3-Thienyl-
4-Ma-Ph	±	±	±	₹	-CH <sub>2</sub> CN
4 Me Ph	÷	±	±	子	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
4-Me-Ph	±	÷	±	₹	н <sup>2</sup> 00 <sup>2</sup> н
4MPPT	±	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
4-Me-Ph-	÷	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
1 TO P	±	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

[费8]

↑特開平10−7658

(32)

特開平10-7658

3

ø	a	
•	94	
•	0	
•	_	

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	±	±	÷	4-Pr-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	±	±	±	4-Pr-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	±	±	±	4-P1-P11-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	±	±	±	4-Pr-Ph	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	ş	±	Ŧ	±	4-Pr-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	±	±	±	4-Pr-Ph-	0
3-Thienyl-	P	±	±	±	4-Pr-Ph-	0
2-Thienyi-	7	±	±	±	4-Pn-Ph-	0
3-Furyt-	₹	÷	±	Ŧ	4-Pr-Ph-	0
2-furyl-	₹	±	±	÷	4-Pr-Ph-	0
4-Pyridyl-	₹	±	±	±	4-Pr-Ph	٥
3-Pyridyl-	₹	±	±	Ŧ	4-Pr-Ph	0
2-Pyridyl-	₹	¥	±	±	4-Pr-Ph-	0
₹	₽	±	±	Ŧ	4-Pr-Ph-	0
Cyclohexyl-	₹	±	±	±	4-P7-P7	0
Cyclopentyl-	₽	±	±	±	4-Pr-Ph-	0
	₽	÷	±	±	4-Pr-Ph-	0
g,	₽	±	±	±	4-Pr-Ph-	0
7.	ş	÷	±	±	4-P1-P1-	0
"Рг-	₹	±	±	±	4-Pr-Ph-	0
7	₹	±	÷	±	4-Pr-Pit	0
We-	₹	±	±	Ŧ	4-Pr-Ph-	0
Z,	₹.	Ζ,	72	7,	×.	>

[费10]

++++++++++++++++++++++++++++++++++++++	1	- 1																					
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	>	٥	0	0	<u>.</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Ó	0	0	0	0	0
	<b>7</b> 3,	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4- <sup>1</sup> Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-1pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-17-17	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	~,	±	÷	¥	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	÷	±	±	±	¥	±
	~.	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	찟	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	÷	±	±	÷	÷	±	±	±	±
#	뀒	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₽	₽	7	₹	₹	₹	₽	₹	Ŗ	₹	₽	ş	7	₹
Me Et Pp,	7 <sub>6</sub>	X o	Ę,	ηρ <sub>ι-</sub>	\$	Bu-		Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	₹	2-Pyridyl-	3-Pyridy+	4-Pyridy4-	2-Furyl-	3-Fury+	2-Thlenyl-	3-Thienyi-	-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

**热** 9

(34)

(33)

特開平10-7658

1	1
a	n 9
(36)	3
9	;

(35)

Cyclopentyl-Cyclohexyl-Ph-2-Pyridyl-3-Pyridyl-4-Pyridyl-2-Furyl-2-Furyl-2-Thieryl-3-Thieryl-3-Thieryl-3-Thieryl-3-Thieryl-3-Thieryl-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

[费12]

[费11]

[0024]

特關平10-7658

田田
_
ω
_

	7	Ė	ŧ	ŧ	4,844	>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	Ŧ	¥	±	4-"Bu-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	ż	±	±	4-"Bu-Ph-	٥
H <sup>2</sup> CO <sup>2</sup> H	₹	±	±	±	4-"Bu-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	¥	±	±	4- <sup>0</sup> 8u-Ph-	0
CH <sub>2</sub> CN	7	÷	±	÷	4-18u-Ph-	0
3-Thienyl-	₹	±	±	±	4-18u-Ph-	0
2-Thlenyl-	₹	±	±	÷	4-18u-Ph-	0
3-Furyl-	₹	±	±	±	4-18U-Ph-	0
2-Furyl-	ş	±	±	±	4-18U-Ph-	0
4-Pyridyl-	<b>₽</b>	±	±	±	4- <sup>0</sup> 8u-Ph-	0
3-Pyridyl-	₽	±	±	±	4^8u-Ph-	0
2-Pyridyl-	₹	±	±	±	4- <sup>n</sup> 8u-Ph-	٥
₽	₽	±	±	±	4- <sup>0</sup> 8u-Ph-	0
Cyclohexyl-	₽	±	±	ŧ	4"8u-Ph-	0
Cyclopentyl-	孑	±	±	±	4-BU-Ph	0
Ę,	₹	±	Ŧ	±	4-18u-Ph-	0
8	₹	±	±	±	4.1819	0
'n	₽	±	±	±	4-18u-Ph-	0
-74°	₹	±	±	±	4-18u-Ph-	0
7	7	±	÷	±	4-18U-Ph-	0
¥.	₽	±	±	±	4-"Bu-Ph-	0
70.	₹.	7,	₽.	찏	RJ.	Α

[费14]

>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	A
4-0	4- <sup>1</sup> 8u-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-P1-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-8u-Ph-	4-'8u-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4- <sup>1</sup> 8u-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-18u-Ph-	4-Bu-Ph-	₽,
÷	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	₹.
±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	₽.
÷	±	¥	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	7,
ş	₹	₹	₽	ş	子	₽	무	₽	₹	₽	₹	₽	₹	₽	₹	₽	₽	₹	팢	₹	₽	₹,
-(OH),NMe,	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyl-	3-Furyt	2-Furyt-	4-Pyridy4-	3-Pyridyi-	2-Pyridyl-	Ph-	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-		-18 <sub>1</sub> -	Ą	P.	Ġ.	Me-	Re
7	₹	₹	₽	₽	₹	₹	孑	₹	₹	₽	7	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	. ₹	₽	7

(38)

(37)

特開平10-7658

選
-
G

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	÷	Ŧ	Ŧ	2-CI-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	±	±	±	2-CP-\$	0
-(СН <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН	₽	±	±	±	2 <del>0₽</del>	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	±	±	±	2-Q-P3-	٥
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	÷	±	±	2-Q-₽₹	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	±	±	±	2-0-2-7	0
3-Thlenyl-	₹	¥	Ŧ	±	2-CI-PN	0
2-Thienyl-	₽	÷	±	±	2-CI-PT-	0
3-Furyt-	₽	±	±	±	2-0-67-	0
2-Funyl-	₹	±	±	±	2-Q-P#	0
4-Pyrldyl-	₽	÷	±	±	2-CI-Pħ∼	0
3-Pyridyl-	₹	±	±	±	2-Q-Ph-	0
2-Pyridyl-	₹	±	±	±	2-0-7	0
₹	₹	±	±	±	2-Q-P#	0
Cyclohexyl-	₹	Ŧ	÷	±	2-CI-PI-	0
Cyclopenty-	₹	±	±	±	2-0-7	0
CF <sub>3</sub> -	₽. 7.	±	Ŧ	±	2-Q-P3-	0
ģ	₽	±	±	±	2-Q-Ph	0
8,	₹	±	÷	±	2-Q-Ph	0
·Pr-	₹	±	±	±	2-Q-P3+	0
Pr.	₹	Ŧ	±	÷	2-CI-PI+	0
E÷.	₹	±	±	÷	2-CI-Ph-	0
¥	¥	±	±	Ŧ	2-CHPh-	0
<sub>R</sub>	25	7,	진	₹,	P.	A

[费16]

特開平10-7658

**4**0

(3<u>9</u>

特別平10-7658

**£** 

2-Furyl-3-Furyl-2-Thienyl-3-Thienyl--CH2OO2H -CH2OO2H -(CH2)20Me -(CH2)20Me

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ONe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NNe<sub>2</sub>

[表18]

特開平10-7658

(42)

段
-
9
_

>		~	,	2	,	*
0	4-F-Ph-	±	±	±	₹	¥
0	4-F-Ph-	±	±	Ŧ	₹	E.
0	4-F-P	Ŧ	±	±	₹	η <b>ς</b> ,
0	4-F-P7	±	±	±	₹	ş
0	4F-P	÷	±	±	₹	ğ
0	£.¥	±	±	±	₹	Bu-
0	4-F-Ph-	±	±	±	₹	Cyclopentyl-
0	4-F-PT	±	¥	±	3	Cyclohexyl-
0	4-6-47	±	±	±	₹	무
0	4 <b>.</b> F.₽₹	¥	±	±	₽	2-Pyridyi-
0	4-6-27	Ŧ	±	±	₹	3-Pyridyl-
0	4₹	Ŧ	±	±	₹	4-Pyridyl-
0	477	Ŧ	±	±	₹	2-Furyl-
0	45-27	¥	÷	±	₹	3-Furyl-
0	4-F-Ph-	±	±.	±	7	2-Thienyl-
0	45-21-	±	±	±	₹	3-Thierryi-
0	45-57	Ŧ	±	±	7	-CH <sub>2</sub> CN
0	4-5-55	±	±	±	₹	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
o	4.F.P	±	±	±	₹	H <sup>2</sup> 00 <sup>2</sup> HD-
0	4-7-7	±	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
0	4-7-7	±	±	±	7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>
0	4	±	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

【费20】

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>6</sub>						
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	子	±	±	±	<b>‡</b>	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	Ŧ	±	±	4-Ph	0
1	₹	±	Ŧ	±	4-I-Ph-	٥
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₽	±	÷	±	4.1.P ▼	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	±	Ŧ	±	<u>41₽</u>	0
3-Thienyl-	₹	÷	±	±	444	0
2-Thienyl-	ş	±	÷	±	4-1-2-7	0
3-Furyt-	₹	±	±	±	4+P	0
2-Furyt-	₹	±	±	±	<b>4</b> :- <b>9</b>	0
4-Pyridyl-	₹	±	±	±	<b>4</b> +P <del>1</del>	0
3-Pyridyl-	<del>}</del>	±	±	±	4+Ph	0
2-Pyridy!-	₽	±	±	÷	4-1-97	0
₽	₹	±	±	±	4-L-Ph	0
Cyclohexyl-	₹	±	Ŧ	±	4-LP:	0
Cyclopentyl-	₹	±	Ŧ	±	4+Ph-	0
ᄧ	۽	±	±	±	<b>4</b> -P₽	0
, B	₽	÷	Ŧ	÷	4-I-Ph-	•
Ą	₹	±	±	±	44-Ph	0
"pr-	₹	±	±	±	4	0
Ē.	₹	÷	±	±	41-97	0
Me-	₹	±	±	±	4:P	0
Re	₹.	77.	₽,	72,	20_	>

(44)

(43)

特開平10-7658

待開平10-7658	
(46)	

(45)

\$<del>1</del>

2-Naphthyl-	2.	ľ	]_	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
2-Naphthyl	2-N:	_		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	ż	¥	±	1-Naphthy4-	0
2-Naphthy	2.N.	_		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
2-Naphthy	2-N:	_		-сн2со2н	₹	±	±	÷	1-Naphthyl-	0
2-Naphthy	2-N:	_	. 6	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	±	¥	÷	1-Naphthyl-	0
2-Naphthy	2-N:			-CH <sub>2</sub> CN	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
0 2-Naphthyl	0 2-N:	C		3-Thlenyl-	₽	±	±	±	1-Naphthyl-	0
O 2-Naphthy	0 2-Ni	C		2-Thienyl-	7	±	±	±	1-Naphthyl-	0
O 2-Naphthy	0 2-1/2	$\mathbf{c}$		3-Furyl-	₽	±	±	±	1-Naphthyl-	0
O 2-Naphthy	0 2-N:	O		2-Furyl-	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
O 2-Naphthy	0 2-N:	0		4-Pyridyl-	₽	±	±	Ŧ	1-Naphthyl-	0
O 2-Naphthy	0 2-N:	0		3-Pyridyl-	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
0 2-Naphthyl	0 2-N:	0		2-Pyridyl-	₹	Ŧ	±	±	1-Naphthyl-	0
O 2-Naphthy	0 2-N	0		P <del>7</del>	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
0 2-Naphthyl	0 2-1	0		Cyclohexyl-	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
0 2-Naphthyf	0 2-N	0		Cyclopenty+	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
0 2-Naphthyl	0 2-N	0		gr.	₹	±	Ŧ	±	1-Naphthyf-	0
0 2-Naphthy	0 2-N	0		.8r-	₹	÷	±	±	1-Naphthyl-	0
2-Naphthy	) 2-N			Ą	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
2-Naphthy	) 2-N			*P*-	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
2-Naphthyl	0 2-N			Et-	₹	±	±	÷	1-Naphthyl-	0
2-Naphthy	) 2-N.			Me-	₹	±	±	±	1-Naphthyl-	0
> ×										-

特別平10-7658

_
禁器
岩
-0
ĭ
7 6
G
œ

(47)

# 23

				•																		
0	0	0	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ō	0	A
440P7	4HO-Ph	4-HO-P7	4-HO-Ph-	4-HO-Ph	4-HO-Ph-	4HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-Pt-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-PT	4-HO-Ph-	4-HO-Ph	4-HOPF	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph	4-HO-Ph-	P.
±	÷	±	Ŧ	Ŧ	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	찟
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	72
±	÷	±	.±	÷	Ŧ	±	±	±	±	±	÷	÷	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	7,
₹	₹	₹	₽	₹	₹	₽	₹	₽	₹	₽	ş	₹	₽	₹	₽	₹	₽	₽	₽	₹	₹	<u>ہ</u>
-(CH.) NMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H															ģ	44	Ę	<u>«</u>	R
																						•

【表24】

特開平10-7658

(48)

œ

嵌
N
G

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	₹	±	±	±	100c+2	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	±	Ŧ	±	4-H00C-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
H2002H	₹	±	±	÷	4-HDOC-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	. ₹	±	±	÷	4-H00C-Ph-	0
<del>Д</del> 20	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
3-Thienyl-	₹	÷	±	±	4-H00C-Ph-	0
2-Thienyl-	₹	±	÷	ż	4-H00C-Ph-	0
3-Furyt-	₹	±	±	Ŧ	4-H00C-Ph-	0
2-Furyl-	₹	±	±	Ŧ	4-HD0C-P1-	0
4-Pyridyl-	₹	±	±	±	4-HDOC-Ph-	0
3-Pyridyl-	₹	±	±	Ì	4-H00C-P1-	0
2-Pyridyi-	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
P	P	±	±	÷	4-H00C-Ph-	0
Cyclohexyl-	₹	÷	±	±	4-H00C-Ph-	0
Cyclopentyl-	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
É	₹	±	±	Ŧ	4-H00C-P1-	0
8	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
ż	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
ηψ	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
ŗ,	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
¥	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
,		;		ŀ		l

[费26]

(50)

(49)

特関平10-7658

(<del>5</del>

(52)

特開平10-7658

44),N-Ph
44) 4-H<sub>2</sub>N-Ph-4-H<sub>2</sub>N-Ph-4-H<sub>2</sub>N-Ph-CyclopentyfCyclohexyfPh2-Pyridyf4-Pyridyf4-Pyridyf4-Pyridyf2-Furyf3-Furyf3-Furyf2-Thieryf3-Thieryf3-Thieryf3-Thieryf1-(Cit<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ONe
(Cit<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ONe

[费28]

4-HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HDCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>Z</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-PI-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCHZ-Ph-	4-HOOH2-Ph-	4-HOCHZ-PIN-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	꾇
±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	Ŧ	±	±	±	÷	±	±	÷	±	72,
±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	Ŧ	±	±	±	₽,
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	Ŧ	±	±	±	₽,
₽	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	.₹	₹	₹	₹	₹	찟
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> DH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-fury-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	구	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ви-	ng <sub>n</sub> -	7	44.	£t-	¥	R

0
4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-
±
±
±
₽

R<sup>1</sup>
44004;Ph

[表27]

	3	
		ì
	٠	
	•	
	•	
	1	į

0	0	0	0	0	0	0	0	ò	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A	
4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4NC-Pi	4-NC-PT	4NC-PT	4NC-PT	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph	4-NC-Ph	4-NC-Ph-	4-NC-Ph	4-NC-Ph-	4-NC-Pi	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	P_	
±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	¥	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	찏	
±	÷	±	±	÷	÷	±	÷	÷	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	÷	Ŧ	±	±	۳.	
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	÷	÷	÷	±	÷	-Z	
₹	₹	₹	₹	₹	7	₹	₹	₹	7	₽	₹	₽	₽	₽	₹	₹	₹	子	₹	₽	₽	₹.	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridy+	3-Pyridyt-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopenty/-	ള	8,	ż,	P.	ŗ.	Ke-	Z <sub>e</sub>	

(5**4**)

(53)

 14	***		
-	2		
	מ		

(55)

CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	CH2CO2H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyi-	3-Furyt-	2-furyl-	i jyr	Eyr	3 Portice	***	P	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ	. "BF	, <u> </u>	7	7 7	7	X I	2.0
	Ì	0	0	0	0	0	0	0	ó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
		4-°BUNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHOO-Ph-	4-"BUNHOO-Ph-	4-18UNHCO-Ph-	4-"BUNHCO-Ph-	4-7BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	7							
		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-
	·	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	
		±	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	
		₹	子	뫋		₹	₹	₽	ş	₹	₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	ş	子	₹	ļ
		· -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H <sub>2</sub> 00 <sub>2</sub> HO	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	OH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridy4	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₽	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Š,	දු	P	, P	Ę	X.O	,

R<sup>1</sup>
4+½NOO-Ph

[0026]

[妻31]

(56)

雅 81

特開平10-7658

																						•
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Þ
¥	Me-	<u>₹</u>	ĕ.	<u>\$</u>	<u>*</u>	Me-	ĕe	<b>₹</b>	<u>K</u>	ĕ.	ĕ ĕ	Me-	<u>*</u>	<u>⊀</u>	<u>₹</u>	<b>₹</b>	Me	Xe-	ĕ.	Me-	Me-	R,
±	±	÷	÷	<b>±</b>	÷	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	R <sup>2</sup>
±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	. <del>T</del>	±	찐
5	Ş	ģ	2	\$	2	ģ	ģ	\$	2	Ş	ş	ã	2	\$	ģ	Ş	Ş	Ş	Ş	2	Ş	77
구	₽	子	₹	₹		P	₽	₽	ڄ	字	子	子	子	₽	子	뫍	₹	7	₹	₹	₹	찟
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-		Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	84-	"Bu-	Ą	. pr-	Ŧ	Me-	R

【费34】

(57)

(83)

特別平10-7658

强
ω
G

>	刃	₽,	70	7,	₹.	78
۰	Cyclohexyl-	±	±	ģ	P	X e
0	Cyclohexyl-	±	÷	ģ	₹	7
0	Cyclohexyl-	±	÷	ģ	₹	·4-
0	Cyclohexyl-	÷	÷	ģ	P	Ą
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₹	Bu-
0	Cyclohexyl-	÷	±	Ş	₹	Ę
0	Cyclohexyl-	¥	Ŧ	Ą	₹	Cyclopentyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	Ą	₽	Cyclohexyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₽	₹
0	Cyclohexyl-	±	±	\$	₽	2-Pyridyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₽	3-Pyridyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₹	4-Pyridyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₹	2-Furyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	9	₹	3-Furyt-
0	Cyclohaxyl-	±	±	2	₹	2-Thierryl-
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₹	3-Thlenyl-
0	Cyclohexyl-	÷	±	\$	₹	-CH <sub>2</sub> CN
0	Cyclonexyl-	±	±	ģ	₹	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0	Cyclohexyl-	¥	±	ģ	₹	H <sup>2</sup> CO <sup>2</sup> H
0	Cyclohexyl-	±	±	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
0	Cyclohexyl-	±	±	9	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
0	Cyclohexyl-	±	±	Ş	₽	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

[费36]

P P P P P P P P P P P P P P P P P P P	2. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4.	* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	\$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$	<del>3</del>	R <sup>6</sup> R <sup>6</sup> Et- np- np- ngu- pp- pp- 2-pyrtdy- 4-pyrtdy- 2-fury-
·	: + + + + + +   = = = = = = = = = = = = =	: ± ± ± ± ± ± %	2 5 5 5 5 5 5 3	7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	
 ₹₹	± ±	±±	<b>5</b> 5	<b>∌ ∌</b> .	
₹ ₹	±±	±±	ģģ	<b>3</b> 3	٠.
7	±	±	Ş	3	٠.
₹	±	±	ģ	₽	7
₹	÷	±	Ş	32	۲
₹	±	±	Ş	32	7
7	÷	±	Ş	₽	₹
7	±	±	Ş	70	₹
₹	÷	±	ģ	70	7
7	±	±	ģ	_	Ť
子	±	±	Ş	70	7
₹	±	÷	ģ	70	₹
₹	±	±	Ş	~	₹

(60)

(59)

特開平10-7658

(61)

(62)

2-Fury4 3-Fury4 2-Thieny4 3-Thieny4 -CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>3</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Me -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Me Cyclopentyl Cyclohexyl-

2-Mc-Ph 2-Mc-P

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OM -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

2-Pyridyl-3-Pyridyl-4-Pyridyl-2-Furyl-3-Furyl-2-Thienyl--CH<sub>2</sub>CN

[表38]

<u>63</u>

特別平10-7658

	<b>7</b> 0.	짂	뀒	7,	찟		
٥	4-Me-Ph	±	±	Ş	₹		
0	4-Me-Ph-	±	±	Ş	₹		
0	4-Me-PT	÷	±	\$	₹		
0	4-Me-Pir	Ŧ	±	Ş	₹		
0	4 Ko-P	±	±	ģ	₹		
0	4-Ma-Ph	±	±	ģ	₹		
0	4-Me-Ph-	±	±	ģ	₹		
0	4-Ma-Ph	±	±	ģ	₹		
0	4-Ma-P7	±	±	Ş	₹		
0	4No-Pi	±	±	Ş	₹		
0	4-Ma-Ph	Ŧ	±	ģ	₹		
0	4-X0-PT	±	±	2	₹		
•	4-Me-Ph-	±	±	ģ	₹		
0	4-Me-Ph	±	±	ģ	₹		
0	4-Me-Ph	÷	Ŧ	ģ	ş		
۰	4-Me-Ph	±	±	Ş	₹		
•	4 Ma-Ph	±	±	Ş	子		
0	4-Me-Ph-	±	±	Ş	₹		
٥	4-Mo-Ph-	±	±	Ş	₹		
٥	4-Me-Ph	±	±	Ş	₹		
0	4-Me-Ph-	¥	±	Ş	₽		
0	4-Me-Ph-	±	±	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
0	4 1 7 7	±	±	ģ	₹		

【费40】

64)

特関平10-7658

10-7658	

65)

特開平

【要42】

[0027]

[费41]

3-Fury+
2-Thieny+
3-Thieny+
-OrgCN
-OrgCN
-OrgCO2FT
-OrgCO2H
-(Org)2OH
-(Org)2ONe
-(Org)2NNe2

(66)

67)

特開平10-7658

\*\* BuCyclohexylPh2-Pyridyl3-Pyridyl4-Pyridyl2-Furyl3-Furyl2-Thierryl3-Thierryl3-Thierryl3-Thierryl(CH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)20Me
-(CH<sub>2</sub>)20Me

[表44]

特開平10-7658

68)

69)

数字

70)

特開平10-7658

2-Furyl-3-Furyl-2-Thieryl-2-Thieryl-CH<sub>2</sub>CN CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

[费46]

7777777

2-Thieny4
3-Thieny4
-CH<sub>2</sub>CN
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

									•												ı	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Ó	0	0	0	0	>
2-Q-Ph-	2-CI-Ph	2-Q-Ph-	2-CI-P#	2-C)-Ph-	2-CI-P1	2-CI-Ph-	2-0-2	2017	2-CI-Ph-	2-Q-P	2-CI-PIT	2-CJ-Ph-	2-01-21	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-PIT	2-O-P#	2-CI-Ph-	2-CI-PIT	2-CI-Ph-	R)
±	÷	±	÷	±	¥	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	ጜ
÷	±	±	±	±	÷	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	뀒
ģ	Ş	Ş	ģ	Ş	Ş	2	ģ	ģ	Ş	ģ	ģ	2	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	2	ģ	ģ	72
₹	₹	₹	₹	₹	ş	7	7	₹	₹	7	₹	₹	₽	₹	7	₹	7	7	₹	7	₽	72
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	7	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	CF <sub>3</sub> -	g Ç	- 65 F	, 4 <u>1</u>	7	, £-	<u>*</u>	R
	2-CI-PhH -H -CN Ph-	2-CI-PT + H - CN PT -	2-C4Pr ± ± CN Pr 2-C4Pr ± ± CN Pr 2-C4Pr ± ± CN Pr	2-CPF	2-CPF	2-C-PF	2-0-P7	2-Q-PF	2-Q-PP	2-Q-PF	2-Q-PF	2-0-PF	2-0-PF	2-0-Pr	2-Q-Ph	2049.	2GPR	2-C4Ps	2G4P, ± ± QQ P, 2G4P, ± ± ± QQ P, 2G4P, ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± QQ Q, 2G4P, ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	2C4P, ± ± ± Q P P P P P P P P P P P P P P P P	2G4Ph	0 2-C4Ph H H - CN Ph Me C2-C4Ph H H - CN Ph

[费48]

0	٥.	0	0	0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	.·	0	0	0	0	0	٥	>
3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-Q-Ph-	3-CI-Ph	3-CI-P1-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-Q-P	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-P1~	3-CI-Ph-	3-CI-Ph	3-CPP	3-Q-P	3-Q-P	Ю,
±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	÷	÷	±	₹,
±	÷	Ŧ	±	¥	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	Ŧ	÷	±	P.
ģ	Ş	Ş	2	ģ	Ş	ģ	ģ	ģ	Ż	Ş	\$	Ş	Ş	δ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	찟
ş	₽	₽	₹	₹	₹	3	₹	₽	₽	ş	₹	₹	₹	₹	7	7	3	7	ş	3	₹	75
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyi-	2-Thlenyl-	3-Furyl	2-Furyi-	4-Pyridyi-	3-Pyridyt-	2-Pyridyt-	3	Cyclohexyl-	Cyclopentyn-	2	Ę	<b>7</b>	· F	ł ņ	· 4	R

(72)

(71)

特開平10-7658

.

(73)

特開平10-7658

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Ż	±	± :	40.5	0 0
₹		±	±	40-87	>
₹		±	Ŧ	4 다 무	0
₹		±	Ŧ	4-CI-PR	0
₹		±	±	4 CI-P	0
₹		±	±	4-CI-Ph	0
₹		÷	÷	40.2	0
₹		Ŧ	÷	4-CI-Ph	0
₹		±	±	40-27	0
₹		±	±	4-CI-P3-	0
₹		±	±	407	0
₹		±	±	4-CHPh	0
₹		±	±	4-Q-P+	0
₹		Ŧ	÷	4-0-2	0
₹		±	±	4 C P 7	0
₹		±	±	4 <b>₽</b>	0
₹		÷	÷	<b>4</b> <b>4</b> <b>4</b> <b>4</b> <b>5</b>	0
₹		Ŧ	±	4-CL-P1	0
₹		±	±	4-CI-P3-	0
₹		±	÷	4-CLPA	•
₹		Ŧ	±	4C-P#	0
₹		±	±	4-CT-PT-	Ö
₹		±	±	4-CI-Ph	이
ᇲ	R	진	P.	۳,	>

[喪50]

1	₹	2	t	-	0. D.	1
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	ģ	±	÷	4-Br-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3	2	÷	±	4-Br-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	9	÷	±	4-Br-Ph-	0
-CH2CO2Et	₹	Ş	±	÷	4-Br-Ph-	0
ĊLZCN	₹	\$	±	±	4-Br-Ph-	0
3-Thienyl-	7	ģ	±	÷	4-Br-Ph-	0
2-Thierryl-	7	Ş	±	±	4-Br-Ph-	0
3-Furyl-	₽	Ş	±	±	4-Br-Ph-	0
2-Furyi-	쿠	Ş	±	±	4-Br-Ph-	0
4-Pyridyl-	7	ģ	±	±	4-Br-Ph-	
3-Pyridyt-	₽	ģ	±	±	4-Br-Ph-	0
2-Pyridyl-	₽	ģ	±	±	4-Br-Ph-	0
₽	ġ	ģ	±	±	4-Br-Ph-	0
Cyclohexyl-	₽	2	±	±	4-Br-Ph-	0
Cyclopentyl-	₹	Ş	÷	±	4-Br-Ph-	٥
햦	₽	Ş	÷	÷	4-8r-Ph-	٥
┏	₽	Ş	÷	÷	4-Br-Ph-	0
, ż	₽	ģ	÷	±	4-Br-Ph-	0
- <del>1</del>	3	ģ	±	±	4-Br-Ph-	0
, ü.	₽	2	노	±	4-Br-Ph-	0
M <sub>Q</sub>	₹	ģ	÷	±	4-Br-Ph-	<u>이</u>
R.	₹,	7,	75	₽,	P.	>

46

(74)

(75)
特開平10-7658
(76)

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	子	Ş	±	±	4+P1-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	Ş.	±	±	4+P7	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 01	₹	Ş	Ŧ	±	4-1-P₽~	0
-CH2CO2H	₽	ģ	¥	±	4+P7	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> E	₽	ģ	±	±	4-1-Ph-	0
CH2CN	79	ģ	÷	÷	4-P	0
3-Thienyl-	₹	2	±	±	4-1-Ph-	0
2-Thierryl-	₽	ģ	±	±	4-I-Ph-	0
3-Fury+	₹	Ş	÷	±	41-67	0
2-furyt	₹	ģ	±	÷	4-i-Ph-	0
4-Pyridyl-	₹	ģ	±	±	4+4	0
3-Pyridyl-	₹	ģ	±	±	4-j-Ph-	0
2-Pyridyl-	₽	ξ	±	÷	4+P7	0
₹	₹	ģ	±	÷	4+Ph	0
Cydohexy	₹	Ş	±	Ŧ	4-1-Ph	0
Cyclopent	₽	ģ	±	÷	4+Ph-	0
뺻	₹	ģ	±	±	4- <b>I</b> -Ph-	0
·B	子	Ş	±	¥	4- <b>1-</b> P7	o
<b>.</b>	₽	Ą	±	Ŧ	4-j-Ph-	0
4	₹	9	±	±	4-1-P1-	0
7	₽	ģ	±	±	4-+Ph-	0
<u>*</u>	7	ģ	±	±	4-1-PA	0
78	20	7,	₹.	₹,	2	Þ

[费52]

[0028]

[费51]

3-Furyt2-Thienyt3-Thienyt-CH<sub>2</sub>CN
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

(77)

特開平10-7658

>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.0	0	0	•	۰	Þ
1 Wanted had	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyt-	1-Naphthyf-	1-Naphthyl-	1-Naphthy+	1-Naphthyf-	1-Naphthyl-	R)							
Ł	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	Ŧ	÷	₹,
±	±	±	±	±	±	±	¥	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	72
ģ	Ş	Ş	Ş	ģ	Ş	ģ	Ş	ξ	ģ	Ş	Ş	ά	Ş	δ	Ą	Ş	Ş	ģ	ģ	ξ	Ş	7,
₹	₹	₹	P	₹	₽	₹	7	₹	₹	₹	7	₹	7	₹	₹	7	7	₹	₽	₽	ş	72
-(CH <sub>2</sub> )NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>	HO <sup>2</sup> (2HD)-	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyt	4-Pyridyl-	3-Pyridyi-	2-Pyridyl-	79	Cyclohexyl-	Cyclopentyl	ğ	ള	Ą	Ą	, th	No.	72

【要54】

A R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Me- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Et- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Ph- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Ph- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Ph- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Cyclopenty- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Cyclopenty- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - Cyclopenty- O 2-NaphthyH -H -CN Ph - 2-Pyridy- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -2-Pyridy- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -2-Pyridy- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -2-Pyridy- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -2-Furyl- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -3-Thleny- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -3-Thleny- O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C+ <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -Et O 2-NaphthyH -H -CN Ph -C-(C+ <sub>2</sub> )-2ON-																						1	
* * * * * * * * * * * * * * * * * * *	>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	۰	>
*	3 March	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyf-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	2-Naphthy4	2-Naphthyl-	2-Naphthyl-	20_
2	E	±	±	±	±	÷	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	<u>,</u> ±	÷	±	₽2
F 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	ż	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	÷	÷	±	÷	±	±	±	ŧ	±	±	±	₽.
	ż	Ş	2	ş	\$	\$	ż	ģ	ģ	9	\$	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	Ş	ģ	ģ	ģ	\$	77.
R <sup>6</sup> Me Et· Pr	7	₹	₹	₹	ş	₹	₹	7	₹	7	子	₹	₹	₹	子	₽	身	₽	₽	₹	₹	₹	₹.
	LOH-LAMP	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt	2-Furyl-	4-Pyridy+	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₽	Cyclohexyt	Cyclopentyl-	Bu-	ģ	কৃ	Ą	Et.	Me	70

(78)

特別平10-7658

粉質

79

8

特開平10-7658

BuOyclopentyiCyclohexyiPh2-Pyridyi3-Pyridyi2-Furyi3-Furyi2-Thieryi2-Thieryi2-Thieryi2-Thieryi2-Thieryi2-Thieryi2-Thieryi3-Th

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

[喪56]

4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-NeO-Ph-4-NeO-Ph-4-NeO-Ph-4-NeO-Ph-4-NeO-Ph-

± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ₹

Cyclopentyl-Cyclohexyl-Ph-Z-Pyridyl-3-Pyridyl-4-Pyridyl-2-Furyl-

[表58]

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

8

特開平10-7658

(82)

(83)

特関平10-7658

>	0	0	0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	۰	>
200	4-HOCHz-Ph-	4-HOCH <sub>Z</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-H0CH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	4-HOCH2-Ph	4-HOCH2-Ph-	4-HOCH2-Ph	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	R <sub>3</sub>
Ł	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	₹.
ŧ	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	₽,
Ş	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	Ş	Ą	Ş	Ş	ģ	Ş	\$	ģ	Ş	Ş	Ş	₽,
₹	₹				₹		₹	₹	₹	₹	₹	₽	₽	₽	₽	₽	7	7	P	₹	₹	~.
-(QT-)-XMe5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H <sup>2</sup> 00 <sup>2</sup> HD-	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ę	쁍	Ŧ	ď	÷	Ne-	R

[费60]

[表59]

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥.	0	0	0	o	0	0	0	0	0	0	0	A
4±3×P7	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H2N-P7-	4-H <sub>2</sub> N-P7	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4H2N-Ph	4+1 <sub>2</sub> N-P5	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph	4-H <sub>2</sub> N-P7~	4-H <sub>2</sub> N-P1-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	RJ.
±	÷	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	₹,
±	÷	±	Ŧ	Ŧ	±	±	±	± ·	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	÷	±	ν.
Ş	ģ	Ş	Ş	Ş	Ş	ģ	ş	ģ	Ş	ģ	ģ	ġ	2	ģ	ģ	Ą	ģ	ģ	ģ	ģ	Š	<b>7</b> ,
₹	₹	₹	P	79	₹	₹	₹	ş	₽	₽	₽	ş	₽	₽	₽	<del>₹</del>	₹	7	P	₽	₹	P.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMa	HO <sup>2</sup> (2H2)-	-CH2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ซี <sub>บ</sub> -	Bu	Ą	Pr.	Er.	¥	76

(8**4**)

	ŧ	i		
١	c	١		
	6			
	α			

	₹	Ş	±	±	4-NC-PF	0
	₹	\$	±	±	4-NC-Ph	0
	₽	Ş	±	±	4-NC-Ph-	0
	₽	Ş	÷	±	4-NC-Ph-	0
	3	\$	±	÷	4-NC-Pi	0
	₹	ģ	±	±	4-NC-Ph	0
	₹	Ş	±	Ŧ	4-NC-Ph-	0
	₽	2	±	±	4-NC-Ph-	0
	₹	ą	±	÷	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	±	±	4-NC-Ph-	0
	₽	ģ	±	±	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	±	±	4-NC-Ph-	0
	₽	Ş	±	÷	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	±	±	4-NC-Ph-	0
	₽	δ	±	±	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	±	±	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	÷	±	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	±	÷	4-NC-Ph-	0
	₽	Ş	±	±	4-NC-Ph-	0
	₹	ģ	±	±	4-NC-PIT	•
	₹	ż	±	±	4-NC-Ph-	0
	₹	\$	±	±	4-NC-Ph-	0
١	7,	7,	72	7	R)	٨

R1
402NPh

CyclopentylCyclohexylPh
2-Pyridyl4-Pyridyl2-Furyl3-Furyl2-Thlenyl2-Thlenyl2-Thlenyl4-PyCO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

[表62]

[0029]

【要61】

特開工

(85)

(86)

5	Ē
Ċ	
C	a

4-H,NCO-PhH	H-COPP -	4-H-NCO-Ph-	4H2NOPH-	4-H <sub>2</sub> NOO-Ph-	4-H2NCO-Ph-	4-H2NOO-PIT	H-NCO-PI-	Ŧ	₹	Ŧ		Ξ	1	4	4	4	4	4	1	1	
± ±	± 3				•	7	₹	H-2NCO-PI-	H2NOO-PI	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	4-H2NCO-Ph-	4-H2NCO-Ph	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	4-H <sub>2</sub> NCO-Pi	4-H2NCO-Ph-	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	4-H <sub>2</sub> NIOO-PIN-	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph	4-H2NCO-Ph-	
		± ±	t i	: ±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	÷	Ŧ	±	±	±	Ŧ	±	±	7
± ±	± ±	± ±	± ±	: ±	±		±	÷		±			±	±	±	±	±	÷	±	±	
ያ ያ	\$ 9	\$ 9	2 5	2 2	Ż	2		2	Ş	Þ	5	\$	Ā	Ş	Ż	Ş	2	2	ā	\$	
<b>₽</b> ₹	₹ :	<b>₹</b> ;	7 3	?	₹ 3	₹ 2	₹ 3	₹ 2	₹	₹ 3	P 2	₹	₽	₹	₹	₹	7	₹	₹	₹	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> VIMe <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H0*(*HD)	-CH-CO-H	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	-Thienyl-	-Furyl-	-Furyl-	-Pyridy!-	-Pyridy+	-Pyridyi-	₹	ycfohexyl-	yclopenty-	8r-	<b>В</b> -	ρŢ	, de	Ŧ	<u>*</u>	-

0	0	0	0	٥.	•	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
4-"BUNHCO-Ph-	4-°BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BUNHOO-Ph-	4-"BUNHOO-PI~	4-"BUNHCO-Ph-	4-"BuNHOO-Ph-	4-78uNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BUNHOO-Ph-	4-"BuNHCO-Ph-	4-"BUNHCO-Ph-	4-"BUNHCO-Ph-	4-"BUNHCO-Ph-	4-TBUNHCO-Ph-	4-"BUNHCO-PI-	4-"BUNHCO-PI-	4"BuNHCO-Ph-	4-"BUNHCO-Ph-	<b>2</b> 3_
±	±	÷	±	Ŧ	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	₽,
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	₹,
ģ	\$	δ̈	ģ	ģ	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	\$	ġ	δ	\$	\$	ģ	ģ	ģ	Ş	ģ	<b>7</b> ,
7	₹	₹	₹	₹		₽										₹		₹	₹	₹	÷	7 <sub>0</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thierryd-	3-Fury+	2-Furyl-	4-Pyrldyt-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	É	g,	ş	δ	r.	Me-	R <sub>6</sub>

【表64】

(88)

华 62

(87)

特開平10-7658

選
6
σ
_

	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	×
	유어 <sub>2</sub> -	PhOH <sub>2</sub> -	라오.	PhOH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhOH <sub>2</sub> -	PhOH <sub>2</sub> -	PHCH <sub>2</sub>	<b>₽</b>	PhCH <sub>2</sub> -	PHCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhOH <sub>2</sub> -	PLCH2-	PhCH <sub>2</sub> -	PHCH <sub>2</sub> -	PHCH2-	PHCH <sub>2</sub> -	PLCH2-	문으로	FCH2*	PHCH2-	72
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	7,
	±	Ŧ	±	÷	Ŧ	±	÷	±	¥	±	Ŧ	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	72
	Ş	Ş	Ş	ģ	ģ	ģ	ģ	Ą	ģ	ģ	Ş	Ş	\$	Ş	2	ģ	\$	\$	Ş	ģ	ģ	ģ	7.
Į	₹	₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₽	₽	₹	₽	₹	₹	₽	₹	7	₽	₹	₽	말	75
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NM <sub>B2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ŗ	<b>"</b> 80-	Ą.	Ą	Ę.	Mer	ጼ

【费66】

>	찐	₽2,	7 <sub>6</sub>	20,	P.	ಸ್ಥ
٥	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	Ċ	₽	Me-
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	÷	ģ	₹	<del>P</del>
0	PhCH <sub>2</sub> -	Ŧ	÷	ģ	₹	β
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	ģ	₹	Ŧ
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	Ş	₹	Br
0	PhCH <sub>2</sub> -	÷	±	ģ	₹	현
0	PhCH2-	±	÷	5	₹	Cyclopentyl-
0	PhOH <sub>2</sub> -	±	±	Ş	7	Cyclohexyl-
0	PhOH <sub>2</sub> -	±	£	Ş	₽	₽
0	사다.	±	±	ģ	₹	2-Pyridyl-
0	PhOH <sub>2</sub> -	±	±	ģ	₹	3-Pyridyl-
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	ģ	₹	4-Pyridyl-
0	PhCH2-	÷	±	Ş	₹	2-furyl-
0	PhCH <sub>2</sub> -	÷	ż	ģ	₹	3-Furyt
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	ģ	₹	2-Thlenyl-
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	Ş	₽	3-Thienyl-
0	PhCH2-	±	±	Ş	₹	CH <sub>2</sub> CN
0	PhCH <sub>2</sub> -	Ŧ	±	Ş	₹	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	÷	\$	₹	-CH2CO2H
0	PhCH2-	±	±	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
0	PhCH <sub>2</sub> -	÷	±	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>

\*\*\*

(89)

特開平10-7658

特開平10-7658

(90)

(91)

<b>5</b>	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	>
Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy1-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclahexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	7 <u>1</u>
±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	Ŧ	±	±	÷	÷	±	±	÷	±	±	±	72,
±	÷	±	±	÷	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	72
, 006	-C00Et	-C00Et	-COOEt	-C00Et	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	COOEt	-COOEt	-COOEt	COOEt	COOEt	-COOEt	COOEt	3005t	-COOEt	-COOEt	-000Et	77,
₹	₹	₹	₹	₹	₹	7	쿠	₹	P	₹	₽	캵	P	P	₹	₹	7	₽	ş	ş	ş	72
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridy	3	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	8	Ę	ř	٠ <u>٠</u>	, th	Z.	70

쿠 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골 골

- COORT - COOR R<sup>6</sup>
MeEtPrPpPpPpPpPpPpCyclohexylPhCyclohexylPh2-Pyridyl4-Pyridyl4-Pyridyl4-Pyridyl4-Furyl3-Furyl3-TurylCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

[表68]

(92)

特別平10-7658

93)

特開平10-7658

2-Me-Ph-2-Me-Ph-2-Me-Ph-- COORE - COOR 2.Fury-3.Fury-2.Thieny-3.Thieny-CH<sub>2</sub>CN CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>EI CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

- COORT - COOR 2-Thienyl3-ThienylCH<sub>2</sub>CN
-CH<sub>2</sub>CN
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NNe<sub>2</sub>

[喪70]

(95)
特開平10
-7658
_

烘 73

2																				
-	0	>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	۰	>
	4-Mo-Ph-	A-Ma-Ph-	4-Me-Ph-	4-Ma-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Mc-Ph-	4-Mo-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-M6-P7-	4-Me-Ph-	4-Ma-Ph-	4-Me-PT	20_
÷	÷	÷	÷	÷	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	÷	±	÷	÷	÷	₽,
•	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	٦.
5	-COOEt	-00Er	-COOEt	COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	-C00Et	-COOEt	COOEt	-COOEt	-C00Et	-COOEt	7,
-	3	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	쿠		쿠	₹	7	₹	ş	₽-	₹.
	-CH2CU2EC	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyi-	2-Furyl-	4-Pyridyi-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	. ₹	Cyclonexyl-	Cyclopentyl-	Ş.	8	75	7	, th	N. O.	R
111. 00.7007.00	PhCH2W2EC	PhCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PhCH <sub>2</sub> CN	Ph- 3-Thienyl-							7	Ph- Cyclohexyl-	Ph- Cyclopentyl-	78-	2	e ge				, 10g 소, 소, 다. 10g 라 스타스 스타스 10g

COORT COORT

CydopentyłCydohezyłPh
2-Pyridył3-Pyridył4-Pyridył3-Purył3-Thienył

【喪72】

[0030]

【费71】

(96)

特関平10-7658

(97)

炒 72

>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>o</b> .	0	0	0	0	0	0	0	0	۰	>
1-1-1-1	3-Q-Ph	3-Q-P₹	3-CP-P	3-CI-Ph~	3-CHPh-	3-CF₽	3-01-67	3-Q-P	3-Q-PA	3-CLPh	3-CFPh-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CLPh-	3-CI-Ph-	3-C-Ph-	PJ.
±	±	±	±	±	÷	¥	±	±	±	±	÷	±	±	±	Ŧ	÷	÷	±	±	±	÷	₹,
±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	25
-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	-CODEt	COOEt	-000Et	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	300¢	COOEt	COOEt	-COOEt	COOEt	COOEt	COOEt	-COOEt	COOLE	COOEt	73.
₹	₹	. <del>}</del>	₹	₽	3	7	7	₽	₹	₹	₹	₹	7	7	7	3	3	7	3	2 3	₹ \$	~
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Inlenyi-	2-Thienyi-	3-Furyi-	2-Furyt	4-Pyridy-	3-Pyndyr	2-Pyridyi-	. 7	Cyclonexy:	Cyclopentyi-			7	Fą	g y	7 4	78

COORT R5 R8

Ph Na

Ph Et
Ph Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

Ph Ph

【每74】

(99)

0	0	0	0	0	0	0	<b>o</b> .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	>
<u>X</u>	¥.	Ke-	<u>*</u>	X o	₹ P	<u>×</u>	X.	<u>«</u>	<u>«</u>	X.	Me-	X P	Z e	¥e-	Ke-	¥e•	¥	<u>~</u>	<u>×</u>	¥.	¥.	»,
±	±	±	÷	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	ሚ,
±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	<b>7</b> .
8	<del>1</del> 000	<b>₩</b>	H000	<del>6</del>	<b>₽</b>	8	년 8	년 6	<del>5</del>	<del>1</del> 000	<del>1</del> 000	F005	F005	H005	H005	<b>COO</b> ¥	-C00H	<del>С</del> 00Н	F007	H007	-СООН	찟
₹	₽	₽	. ∌	7	₽	₽	₹	ş	7	79	₹		字	₹	₽	₹	₽	字	字	₹	子	₹,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	HZCOZHO	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	P.	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-		Br	Ą.	P <sub>1</sub> -	Et-	Me-	

A R1 R2 R3 R4 R5 R5

A 4G-Ph - H - COORE Ph - Me

O 4G-Ph - H - COORE Ph - Me

O 4G-Ph - H - COORE Ph - Ph

O 4G-Ph - H - COORE Ph - Ph

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Ph

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Ph

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Ph

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Cyclopensyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Cyclopensyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Cyclopensyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - Cyclopensyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - S-Pyridyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - S-Pyridyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - S-Pyridyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - S-Thienyl

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

O 4G-Ph - H - H - COORE Ph - G-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

[表76]

2	÷
•	J
•	J
	_

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	-COOH	÷	Ŧ	Cyclohexyl-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	-C00H	±	Ŧ	Cyclohexyl-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	-C00H	±	±	Cyclohexyl-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	-COOH	±	Ŧ	Cyclohexyl-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	-C004	Ŧ	±	Cyclohexyl-	0
CH <sub>2</sub> CN	₹	-C00H	±	±	Cyclohexyl-	0
3-Thienyl-	₹	-C00±	±	±	Cyclohexyl-	0
2-Thienyl-	₹	C00H	Ŧ	¥	Cyclohexyl-	0
3-fury-	₹	F005	±	±	Cyclohexyl-	0
2-Furyl-	₹	F005	±	÷	Cyclohexyl-	0
4-Pyridyl-	₹	-C00H	±	Ŧ	Cyclohexyl-	0
3-Pyridy+	₹	-C00H	±	±	Cyclohexyl-	0
2-Pyrldyt-	₹	Ç00H	Ŧ	÷	Cyclohexyl-	0
₽	₹	<b>€</b>	±	±	Cyclohexyl-	0
Cyclohexyl-	₹	<del>6</del>	±	±	Cyclohexyl-	0
Cyclopentyl	₹	₩ 2005	±	±	Cyclohexyl-	0
gi-	₹	<del>5</del> 00	±	±	Cyclohexyl-	0
ᄚ	7	COOH	±	±	Cyclohexyl-	0
Ą	₹	508	±	±	Cyclohexyl-	0
. ż	₹	H009	±	÷	Cyclohexyl-	0
<b>"</b>	₹	<u>8</u>	±	±	Cyclohexyl-	0
Me.	₹	₽ 8	Ŧ	±	Cyclohexyl-	0
7	7	7	~	20	72	A

[费78]

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	>	
7	3	₹	7	₽	₹	₹	₽	₽	₽	₹	₽	7	₹	무	₹	₹	₹	₹	7	7	7	20,	
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	₹2	
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	₽,	
9	H000	H005	<del>,</del>	₹ 69	-C00H	F000	-C00H	-COOH	-C00H	-COOH	H000	F007	H000	<del>5</del> 09	₹ 8	¥	H000	-C00H	-C00H	-COOH	-C00H	73.	
₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	7	₹	₽	₽	₹	₹	₹	₹	子	ř	₹	₹	₽	₹	₽,	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thierryl-	3-Furyt	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	\$F	84	4-	ņ	÷	X.	R <sub>6</sub>	

(102)

炝 76

(101)

特開平10-7658

提	
7	
9	

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	COOH	±	±	2-16-Pi	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₽	<del>,</del>	±	±	2-Me-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₽	F005	±	±	2-Me-Ph-	0
H <sup>2</sup> 00 <sup>2</sup> HD	₹	-C00X	±	±	2-Me-Ph-	0
-CH2CO2Et	₹	H000	±	÷	2-Ma-Ph-	0
₽ Q	₹	H009	Ŧ	Ŧ	2-Me-Ph-	0
3-Thlenyl-	₹	-COOH	Ŧ	±	2-Me-Ph-	0
2-Thienyl-	₹	F007	÷	÷	2-Me-Ph-	٥
3-Furyt-	7	-C00H	ż	±	2-Ma-Ph-	0
2-Funyl-	₹	<del>С</del> 00Н	±	±	2-Ma-Ph-	0
4-Pyridyl-	7	₹ 602	±	±	2-Me-Ph-	0
3-Pyridyl-	₹	₹ 602	±	Ŧ	2-Ma-Ph	0
2-Pyridyt-	₹	<del>,</del>	±	±	2-Me-Ph-	0
₹	₹	₹ 60	±	±	2-Ma-Ph-	0
Cyclohexyl-	₹	H005	±	±	2-Me-Ph-	0
Cyclopentyl	₽	<del>6</del>	±	÷	2-Ma-Ph-	0
8	7	₩ 6	±	±	2-Me-Ph-	0
, <sup>1</sup> 2,	₹	-COOH	±	÷	2-Me-Ph-	0
ż	7	<del>1</del> 000	±	±	2-Me-Ph-	0
Ą	₹	-C00H	±	±	2-Me-Ph-	0
Ė.	₹	H005	±	±	2-Ma-Ph-	0
Me-	₹	H005	±	±	2-Me-Ph-	٥
R	7	73	2	7,	Ą	>

[数80]

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o.	0	0	0	0	0	0	0	0	>
3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph	3-Me-Ph	3-Me-Ph	3-Me-Ph	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-M6-Ph-	3-Me-Ph-	3-Ma-Ph-	R1
±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	₽,
±	±	±	Ŧ	±	÷	ż	÷	±	÷	÷	÷	±	±	÷	±	÷	±	±	Ŧ	±	±	₹.
÷	-COOH	-COOH	-COOH	-COOH	-СООН	-COOH	-COOH -	Ċ	-C00H	-COOH	<del>1</del> 000	<del>5</del> 004	<del>,</del>	-009H	F002	<del>,</del>	COOH	<b>COOH</b>	-COOH	-C00H	COOH	7,
P	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	₽	₽	₽	₹	₹	₹	7	₽	₹	3	ş	₹	7	₹	72.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thierryl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyt-	4-Pyridy+	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	7	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ	"Bu-	, ż <u>i</u>	ž	, th	M.	78

费 78

(103)

特開平10-7658

(104)

(105)
特期平10-7658
(106)

特開平10-7658

22 税

## 88

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o	0	0	0	0	0	0	o	0	0	0	Þ
2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-0-2	2-Q-P₹	2-CI-Ph-	2-Q-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-Q-Ph-	2-CJ-Ph-	2-CI-Ph-	2-Cl-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CHPh-	2-01-91-	2-CI-Ph-	RJ.
±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	₹,
±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	₽,
₩ 1	<del>1</del> 000н	<del>,</del>	-COOH	H005	H005	H00H	-C00H	-C00H	H005	<del>,</del>	₩ 200±	H000	<u>영</u>	₩ 9	÷009	<del>6</del>	500£	F005	-COOH	<del>-</del> 004	70,
₹	₹	₹	₹	₹	P	₹	ş	₽	₽	₹	₹	7	₹	₹	₽	₹	₹	₹	₹	₹	7.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thierryl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyf-	4-Pyridyl-	3-Pyridyt-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ	ģ	ş	. 10	Ė	<u>₹</u>	7.0
	-H -COOH Ph-	-H -H -COOH Ph-	2-C4-Ph	2-Q-Ph	2-C4Ph H H -C00H Ph 2-C4Ph H H -C00H Ph 2-C4Ph H H -C00H Ph 2-C4Ph H H -C00H Ph 2-C4Ph H H -C00H Ph	2-Q-Ph + + + - COOH Ph - 2-Q-Ph + + + + - COOH Ph - 2-Q-Ph + + + + + - COOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + - COOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + - COOH Ph - Ph - COOH Ph - Ph - COOH Ph - Ph - COOH Ph - CO	2-C-Ph + + -+ -COOH Ph- 2-C-Ph + + + -COOH Ph-	2-Q-Ph + + + -C00H Ph- 2-Q-Ph + + + -C00H Ph-	2-G-Ph + + + -C00H Ph- 2-G-Ph + + + + -C00H Ph-	2-Q-Ph	2-Q-Ph + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph + + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph + + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - Ph - 2-Q-Ph - + + + + -QOOH Ph - Ph - QOOH Ph - QOO	2-Q-Ph 2-Q-Ph 1	2-Cl-Ph	2-C4Ph	2-C+Ph	2-C-Ph 2-C-Ph 4	2-Cl-Ph	2-G-Ph 2-G-Ph 2-G-Ph 3-G-Ph 3-	2-C+Ph 2-C+Ph 2-C+Ph 3-C-C+Ph 4-C-COCH 2-C+Ph 4-C-COCH 2-C+Ph 2-C+Ph 4-C-COCH 2-C+Ph 2-C+Ph 4-C-COCH 2-C-Ph 4-	2-C4Ph	#000- #0

R<sup>8</sup>

EtPyPyPyPyPyPyPyPyPyCyclohexylCyclohexylPh2-Pyridyl3-Puryl2-Thienyl3-Thi

[表82]

[0031]

[费81]

24
œ
ω
_

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	-C00H	±	±	3-Q-P	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	F005	±	±	3-Q-P}	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₽	F007	±	ż	3-Q-P}	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹.	H007	±	±	3-CI-P}-	0
-CH2CO2Et	₹	<del>,</del>	±	±	3-CL-P\$-	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	<del>6</del> 09	±	±	3-CL-P1-	0
3-Thlenyt-	₹	<del>6</del> 99	Ŧ	±	3-C1-P1	0
2-Thlenyl-	₹	₩ 6	±	÷	3-CI-P1	0
3-Furyt-	₹	₩ 2004	±	±	3-C1-P1	0
2-Furyl-	₹	ģ	÷	÷	3-CI-Ph-	0
4-Pyridyt-	₹	ģ	±	÷	3-Q-Ph-	0
3-Pyridyl-	₹	ģ	÷	±	3-Q-P)-	0
2-Pyridyl-	₹	<del>1</del> 004	±	±	3-CJ-Ph	0
Pr-	7	₩ 609	±	±	3-0497	o
Cyclohexy-	₹	H003	±	±	3-CHP)~	0
Cyclopentyl-	₹	COOH	±	±	3-CHPh-	0
-08	₹	<del>1</del> 007	±	±	3-CI-Ph	0
먑	₹	-C00H	±	±	3-CI-PR	0
ş	₹	-000H	±	¥	3-CI-Ph-	0
P	₹	8	±.	±	3-CI-PI	0
Et-	₹	<del>1</del> 000	±	±	3-C+P₹	0
Me-	₹	<del>6</del> 09	±	±	3-CI-PI	0
R	≂,	3	₹.	   <sub>~</sub>	R)	٨

- COOH -

R<sup>6</sup>

Me
Et:
Ppr:
Ppr:
Ppr:
Purch PrePurch PrePurch

【要84】

(108)

特開平10-7658

(107)

特別平10-7658

0	0	0	0.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
K O	Me-	Ne.	M <sub>O</sub>	¥.	Me-	Me-	Š	¥.	ě,	Ϋ́ (	¥.	Me-	š	ď.	Ne-	Me-	¥	<u>~</u>	N.	<u>*</u>	š	₹,
±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	÷	±	÷	÷	÷	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	짂
±	±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	÷	÷	±	÷	±	±	±	¥	÷	±	±	±	₽.
X o	¥e-	X.	¥e.	X P	ĸ.	X.	¥,	Š	Me-	¥	<u>x</u>	Ke-	X.	₹ e	X.	<u>*</u>	<u>*</u>	₹ •	Me-	<u>*</u>	X.	7.
ş	₽	무	₽	₹	₽	₽	39	₽	₽	₹	₽	身	₽	ş	₹	₽	₹	₹	₹	₹	끃	₽,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyt-	2-furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyrtdyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Bu-	ğ	ş	Ą	ņ	X.	R

A R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>

O 4-CPh
O 4-C

[表86]

(113)

0	0	0	0	0	0	0	0	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	· 2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Mo-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	R.
±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	찟
±	Ŧ	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	뀒.
K P	Me	¥.	Me	<u>×</u>	¥	¥	K.	Ŧ	¥ P	<u>«</u>	<u>F</u>	X e	ğ	š	¥.	<u>*</u>	<u>*</u>	¥	¥	× o	₹,
₹	₽	₽	₹	₽	뫄	₽	ş	₽	₹	₹	₹	₹	₽	7	₽.	₹	₹	₹	7	₹	25.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	cH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyt-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₽	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ.	Bu-	şĩ	, pr	7	M.P	R <sub>6</sub>
	± + Me Pr	-H -H Me- Ph	± ± ± ± Me• PP•	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	2.Me-Ph	2-Me-Ph	2-Me-Ph	2-Me-Ph	2-Me-Ph 2-Me-Ph 2-Me-Ph 1	2-Me-Ph 2-Me-Ph 4	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	2-Me-Ph	2-Me-Ph	2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 3-M6-Ph 4-M6-Ph	2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 2-M6-Ph 3-M6-Ph 4-M6-Ph	2-Me-Ph 2-Me-P	2-Me-Ph 2-Me-P	2-Mo-Ph 2-Mo-P	2-Me-Ph 2-Me-P

[表88]

特別平10-7658

(112)

幽
00
9
•

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	š	±	÷	A No P	9
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	7	No.	Ŧ	±	4-Me-Ph	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	Me-	±	±	4-Me-Ph	0
-CH2CO2H	₹	N <sub>0</sub>	±	±	4-Me-Pit	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	X P	±	±	4-Ma-Pit-	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	Ģ	Ŧ	±	4-Ma-Ph	0
3-Thienyl-	7	X.	ŧ	±	4-Ma-Ph-	0
2-Thlenyl-	₹	¥	±	Ŧ	4-Ma-Ph-	0
3-Furyl-	7	ď.	±	±	4-Me-Ph-	0
2-furyl-	7	ķ	±	÷	4-Me-Ph-	0
4-Pyridy+	7	Š	±	±	4-Me-Ph-	٥
3-Pyridy1-	₽	4	±	Ŧ	4-Ma-Ph	٥
2-Pyridyl-	₹	¥	±	±	4-Me-Ph-	0
₹	₹	4	±	±	4-Mo-Ph	0
Cyclohexyl-	₹	4	÷	±	4-Me-Ph-	0
Cyclopentyl-	7	₹ •	±	±	4-Mg-Ph-	0
ģ	₹	*	±	±	4-Me-PT	0
. 8g	₹	*	±	Ŧ	4-Me-Ph-	0
÷	₹	Me-	±	¥	4-Me-Ph-	0
zř	₹	¥	±	±	4-Ma-Pit	
<b>.</b>	7	Me-	±	±	4-Me-Ph	0
¥	₽	4	÷	±	4-Me-Ph-	0
7	7	-	,	7	-	

[要90]

•	

(114)

(113)

特開平10-7658

特開平10-7658

2-C-PP + + + Me

3-C-C-PP + + + Me

4-C-C-PP + + + Me

R<sup>6</sup>
R<sup>6</sup>
Recorded Re

(115)	
特開平10-7658	
(116)	•

特開平10-7658

炔 91

0	0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Þ
X.	ě,	ĸ.	ŭ,	¥.	Ţ.	K P	K.	K P	¥	4	K.	Me	₩.	Me.	Me-	M <sub>0</sub>	Me	ĕ.	*	M.	<u>K</u>	P_
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	₹,
ż	±	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	뀒.
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	۳,
Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyf-	· Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	₹.
Cyclohexyl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe:	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH₂)₂OH	CyclohexylCH2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyt-	₽	Cyclohexy4-	Cyclopentyl-		ဗို	ş	ņ	77	M.C.	R.

R<sup>6</sup>
MaEt"Pr"Pr"BuCyclohentylCyclohexylPh2-Pyridyl3-Pyridyl4-Pyridyl-

0 4QPh H H Me Ph 2-Thlemyh
0 4QPh H H Me Ph 3-Thlemyh
0 4QPh H H Me Ph QHgON
0 4QPh H H Me Ph (QHg)20H
0 4QPh H H Me Ph (QHg)20Me
0 4QPh H H Me Ph (QHg)2Meg

[0032]

[妻92]

8

1																					
₹ -	÷	<u>ئ</u> م	ż	<sup>1</sup> 8	P.	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyrldyl-	3-Pyrtdyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt-	3-Funyt-	2-Thlenyl-	3-Thienyl-	-Gro	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexy4-	Cyclohaxyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyf	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-
Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷
Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
£	ŧ	ŧ	ŧ	£	ŧ	Ę	£	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	£	Æ	Ė	ŧ	£	£	ŧ	Ę	ė	老
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	٥
	¥ ¥ .	- + + + - + Сусопехун- - + - + Сусопехун-	-H -H CyclohexylH -H CyclohexylH -H Cyclohexyl-	+ + + Cydohay4 ++ + + Cydohay4 ++ + + Cydohay4 -+ -> + Cydohay4	+ + + + Cydohexy4 -+ + + + Cydohexy4	* * * * * * * * * * * * * * * * * * *	+ + + + Cydohexyt + + + + + Cydohexyt	+ + + Cydohexy+ + + + Cydohexy+ + + + Cydohexy+ + + + + Cydohexy+ - Cydohexy+	+ + + + Cydobay4  + + + + + Cydobay4	+ + + + Cydohexy+ - Cydo	+ + + + Cydohexy+ - Cydo	+ + + + Cyclohexy+ - Cyclohexy+ - + + + + Cyclohexy+ - Cyclohexy+ - Cyclohexy+ - Cyclohexy+ - + + + + Cyclohexy+ - Cyc	+ + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + + + + + + + + + + +	+ + + + + Cyclohexy+ + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + + + + + + + + + + +	+ + + + + Cyclohexy+ + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + Cyclohexy+ - + + + + + + + + + + + + + + + + + +	H         H         H         Cydohexy4           H         H         H         Cydohexy4         Cydohexy4           H         H         H         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4           H         H         H         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4           H         H         H         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4           H         H         H         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4         Cydohexy4	+ + + + + + Cycohexy+ + + + + + + Cycohexy+ + + + + + + + + Cycohexy+ + + + + + + + + Cycohexy+ + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	+ + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	H         H         H         Oydohexy4           H         H         H         Oydohexy4         S-Pyridyy           H         H         H         Oydohexy4         S-Thieryy           H         H         H         Oydohexy4         S-Thieryy           H         H         H         Oydohexy4         S-Thieryy           H         H         H         Oydohexy4         S-Thieryy </th <th>+ + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + + + + + + + + + + + + +</th> <th>+ + + + + + + + + + + + + + + + + + +</th>	+ + + + + Cyclohexy4 + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + Cyclohexy4 + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + + + + + + + + + + +

[報94]

Re	Me-	굒	ģ	ż	슖	<u>명</u>	Cyclopentyl	Cyclohexyl-	ŧ.	2-Pyrldyt-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyh	3-Furyt-	2-Thlenyl-	3-Thierryl-	CH, CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	н²∞²н-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
Rs	Cyclohexyl-	Cyclohexyi-	Cyclohexyl-	Cyclohaxyl-	Cyclohexyf	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohaxyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-
<b>*</b>	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	÷	÷	Ŧ	÷
R3	÷	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ
R2	Ŧ	÷	÷	Ŧ	ŗ	Ŧ	÷	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
-84	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-
⋖	٥	0	0	0	0	0	0	o	0	0	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥

																						- 1
Re	A P	Ą	<b>غ</b> م	ģ	춁	<u>\$</u>	Cydopentyl	Cyclohexyt-	Æ	2-Pyrtdyl-	3-Pyrldyt-	4-Pyridyl-	2-Furyt	3-Furyt	2-Thlemyt-	3-Thlenyt-	₽, Q.	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H2005H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMc <sub>2</sub>
R.	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyt
*€	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	<b>∓</b>	Ŧ	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ
E <sub>X</sub>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
~~	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
~	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-0-2	2-CI-Ph	2-CI-Ph	2-0-5	2-CI-Ph	2-CI-Ph	20-2	2-C-Ph	2-C-Ph	2-G-Ph	2-0-61	2:0-13-	2-CI-Ph	20-Ph	2G-₽ <del>1</del>	2-CP-P	2G-P	2-CI-Ph	2-C-Ph-
⋖	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【费96】

98 ##

												•										
R <sup>6</sup>	¥ P	ដ់	ģ	غُو	₽ Bu•	퍨	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyl-	3-furyt-	2-Thlenyt-	3-Thlenyl-	S, CA	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	+(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
RS	-Me-			Ą															χ	Ą	Æ	Me
R*	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	7	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R3	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	÷	Ŧ	Ŧ
<b>%</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ
~	-9W	Ā	Ā	¥.	¥e-	¥e-	ě	¥e-	Ā	Ř	Ř	Ř	Me-	₩e-	₹	₹	¥	¥	¥	호	Ψ	Me-
4	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥.	0	0	0	٥	0

[表98]

å	χ.	먑	å	Ė	훰	.ng	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	Æ	2-Pyrldyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thienyl-	-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2002H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
æ	Me-	Me-	Ř	₹e	Ř	Ř	Me	¥.	¥6	Ā	į	Me-	We.	K	è	Me	We	ě	Ā	ě	Ā	¥
·	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
æ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
22	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
Α.	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-						
٧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[表100]

[報99]

数 101

300

																						1
R	Me-	ä	يغ	<u>å</u>	ag.	<b>.</b>	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyrtdyt	3-Pyrtdyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thiemyt-	<b>₹</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H2002H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
RS	Ā	Ā	Ā	N P	¥	¥		Ŧ	We-	¥e-	¥	₩e•	Ř	Ā	¥6	¥	\$	Ā	Ř	Ā	Me-	Me
F.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	¥	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
E <sub>K</sub>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
<sup>2</sup> Α	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
۳.	수다	2-CHPh-	2-CHPh-	2-CI-Ph	2-CI-Ph-	2-CFPh	2-CI-Ph-	2-C-Pi	2-CI-PI-	2-CFP	2-C-Pi-	2-C-Ph	2-CI-Ph	20-P	2-CPP	20. F	2.C.P	2-C-P4-	2-CPP	2-C-P	2-C-Ph	2-C-Ph-
<	0	0	0	0	0	. 0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	Ö	0	0	0	0

Re

NePrPrPrPrPrBuCyclopentyCyclohexylPr2-Pyrloyl3-Pyrloyl3-Pyrloyl2-Turgyl3-Pyrloyl4-Pyrloyl4-Pyrloyl2-Turgyl3-Pyrloyl4-Pyrloyl4-PyrloylCycloyl4-PyrloylCycloylCy

[要101]

【我102】

[0033]

108 108

133

			,	,	4		ż	<b>*</b>							_	_		ä	_	I	Me	Me <sub>2</sub>
SE SE	Σ	ដ	تم	<u>ت</u> و.	gā.	Ē	Cyclopen	Cyclohex	Æ	2-Pyridy	3-Pyridy	4-Pyridy	2-Furyl-	3-Furyl-	2-Thleny	3-Thieny	SS	-CH2CO2Et	-CH2CO2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
S.										독								ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ
χ. *	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R3	뇹	ដ	÷	놥	台	ä	낣	ti	÷	낦	÷	ŧ	<b>#</b>	<b>:</b>	监	ä	ä	ä	낦	ដំ	ដ	늅
R²	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
	Me-	ž	Ā	-eW	弄	¥	¥	₹	Ā	¥	ž.	ş	Æ	¥	¥.	Ā	ž	Ā	Ā	ΜĢ	ΜĢ	Me-
∢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[表104]

[表103]

₹¥ 105

## 101

Re	Me-	ä	ģ	ģ	함	<u>₩</u>	Cyclopenty4-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	CH <sub>2</sub> CN	-CH2CO2Et	-CH2CO2H	но²(²но)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
RS	£	£	£	숱	퇀	长	돈	ŧ	Ė	Ė	ŧ	Ę	Ę	ŧ	Ę	돈	ŧ	Ė	ŧ	ŧ	€	ŧ
<b>"</b> "	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R3	놥	늅	뇹	ä	낦	낦	齿	盐	늅	낦	ä	늅	늅	Ė	늅	뇹	÷	Ŗ	Ė	늅	监	늄
R <sup>2</sup>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R,	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-M9-Ph-	2-Me-Ph-						
4	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0

[張106]

特開平10-7658

(131)

	N P	ů	غُم	ź	슖	슗	Cyclopenty	Cyclohenyl	ŧ	2-Pyrtdyl-	3-Pyrldyi-	4-Pyridy	2-Furyt-	3-Furyt	2-Thlenyl-	3-Thienyl-	δ ξ	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	4,00 <u>4</u>	+(CH <sub>2</sub> )20H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
2	Ė	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	놑	ŧ	ŧ	ŧ	£	Ę	ŧ	£	£	ŧ	ŧ	뚬	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	
<u>.</u>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	
	ដ	÷	÷	Ė	늅	뇹	낦	ដ	÷	ដ	낦	ដ	낦	监	낦	쑵	ä	늄	낦	ដ	늄	
ے	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	
æ	4C-₽	4CP	4CP)+	440	4C-P4	40Ph	40 <del>1</del>	404 404	4-0-Pi	4 <del>0.</del>	40Ph	40-P	4-Q-P-	40-P	440-4	40-4	4-G-Ph	45₽÷	4-O-P)	4-0-Ph-	404	
∢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ο.	0	0	0	0	

[表108]

Et-

801 \$¥ .

表 109

	Μę	岀	å	å	À	age.	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyrtdyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyt-	3-Furyt.	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	GF2C	CH2CO2Et	Н-соз-н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
~	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	£	ŧ	ŧ	ŧ	순	Ė	Ė	돈	£	ŧ	¥	ŧ	ŧ	Ė	ŧ
*	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
E.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±
2	뇹	Ą	ü	岀	늅	监	4	ŧ	뇹	낦	쑵	낦	å	ä	岀	ដ	岀	ά	监	ដ	麻	타
~	Ze-	Æ	₩	Ma-	ě	¥e-	¥	Me	¥9.	₩6	Ā	₹ e	Me-	Ā	•	Μ	Ā	ş	Ř	¥	Ř	Me
∢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Re	Me	뉽	غُم	å		ģ	Cyclopentyl-	Cyclohexyf	ŧ	2-Pyrldyt	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyt	3-furyt	2-Thlenyl-	3-Thlenyl-	₹ 5	-04,00,Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H0 <sup>2</sup> (2H2)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
	ŧ	£	Æ	£	ŧ	놑	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	손	ŧ	ŧ	ŧ	£
æ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	∓
<sub>ا</sub>	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
R²	岀	麻	놥	늅	늅	ä	ä	ä	뇹	쑵	늅	ů	ä	<b>å</b>	ä	유	Ė	ä	岀	늅	끖	뇹
۳.	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	Ę	ŧ	Ę	ŧ	Ę	ŧ	É	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	£	£	ŧ	¥
⋖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Ö	0	0	0

[数110]

## !!

特開平10-7658

	۹	-	
	:		
	1	ī	
	1	٥	
		٩	

ı																							
Re	Me	Ë	غُ	٠ <u>٩</u>	ğ	₹ ₩	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	Ę	2-Pyrldyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thiemyl-	3-Thienyl-	5,5	-CH2CO2Et	-CH2CO2H	+(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	
Z.	£	£	놑	ŧ	늄	Ę	卡	뚬	Ą	Ŗ	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	£	녽	퇀	Ę	Ę	Ę	독	7
<b>8</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	[表111]
R3	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
R2	出	낦	#	유	岀	岀	ដំ	낦	뉽	岀	뇹	뇹	ᆈ	监	岀	台	岀	ä	ä	ដ់	ដ	岀	
L <sub>A</sub>	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ne-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	
*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•	0	0	0		0	0	0	o	0	<b>o</b>	0	

[表112]

[0034]

特開平10-7658

R.	Me-	ά	ź	å	ga ga	효	Cyclopenty	Cyclahexyl-	£	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyf-	2-Furyt-	3-Furyl-	2-Thlenyl-	3-Thlenyl-	O <sup>2</sup> CN	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
Rs																		ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ
₽.	¥	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R³	±	÷	±	±	±	±	±	Ė	±	¥	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
R²	÷	ij	ដ	岀	Ė	岀	Ü	盐	ä	台	故	ä	岀	岀	ń	Ę	놟	늅	监	å	Ęċ	쑵
R	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Mc-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	· 4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Ne-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph
∢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0

[表114]

表 116

## 124

Re	Me-	<b>ä</b> ,	ġ.	ġ.	ුක් <u>.</u>	ģ	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	£	2-Pyridyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt-	3-Furyh	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	c <del>t</del> o	-CH₂cO₂Et	-CH2CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
	Ė	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	£	Ę	ŧ	ŧ	£	돈	ŧ	Ė	눝.	ŧ	숦	ŧ	ŧ	Ė	¥
-Z	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R,	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ
75 24	÷	岀	پ	늅	岀	솹	å	ä	놟	낦	岀	岀	ä	岀	놟	ដ	<b>±</b>	ij	ij	Ė	Ę	끕
<b>-</b> e	4-C-Ph	40-5	4-CI-Ph	4-CI-Ph	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	4-C-Ph	40-Ph	40-4	4C-P1	4C-Ph	4404	4-C-P1	4-C-Ph-	4-C-Pi	404	4-C-Ph-	40-P	40.5	404	4-CPh	4-CI-Ph
<	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[表116]

班 116

特関平10-7658																								1
-	•	. %.	M P	ដ់	غم	ź	"Bu	ģ	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	£	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt-	3-Furyl-	2-Thlenyt	3-Thlenyt-	-CH <sup>2</sup> CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	+0 <sup>2</sup> (2H)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
		~	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	돈	Ę	Ę	ŧ	ŧ	돈	ŧ	£	¥	Ł	Ę	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	£
		*∞	ş	ş	Ş	ş	Ş	ş	ş	₹	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş
(141)		2.	÷	Ŧ	÷	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
		~	-	_	_	_	_	_	_	_	_	~	_	_	_	_	~	~	_	_	_	_	_	٦.

表 119

18	
_	
樕	

1																						
Re	₩ We	岀	ģ	ź	-ng <sub>u</sub>	罩	Cyclopentyl	Cyclohexyl-	£	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt	2-Thienyl-	3-Thienyl-	<del>ک</del> ک	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NM <sub>82</sub>
S.	ŧ	ŧ	£	돈	ŧ	ŧ	ŧ	늄	Ė	ŧ	ŧ	ŧ	Ė	¥	Ė	ŧ	ŧ	£	Ė	Ė	ŧ	ŧ
**	ş	Ş	ş	ş	ş	₹	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş
R3	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R <sup>2</sup>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	÷	Ŧ	÷	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
E.	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-
4	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	'n	S	s		s	s	s	S	s	S	s	S

[我120]

[長119]

表 121

泰 120

Re	Me-	늅	ģ	å	PBU-	<sup>†</sup> Bu-	· Cyclopentyl-	Cyclohexy4-	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrtdyt-	2-Furyt-	3-Furyt	2-Thienyl-	3-Thienyl-	G <sub>2</sub> C	Ċ₽,ĊĊŅĒĒ	H2005H	-{CH <sub>2</sub> } <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
R <sub>S</sub>	높	钅	독	ŧ	£	ŧ	ŧ	£	¥	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	돈	ŧ	₽	ŧ	ŧ	£	ŧ
<b>*</b>	Ş	Ş	ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	ş	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş
R3	÷	Ŧ	÷	¥	Ŧ	Ŧ	<b>∓</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	¥	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R2	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
'ч	<del>주</del> 구	4-CI-Ph	4-0-Ph	4-CI-Ph	4-CI-Ph	4-CI-Ph-	4-O-Pi	4-CI-Pit-	4-C-Ph	4-CI-Ph-	4-Ci-Ph	4-C-Ph	4-CI-Ph-	4-0-4 	4-C-Ph-	40-6	40-6	40-74	4-CI-Ph-	4C-P	4G-P4	494
∢	S	v	S	s	S	S	s	s	s	S	s	s	s	S	v	Ŋ	s	ss.	s	s	s	s

[表121]

[要122]

[0035]

# 123

ĸ

																	•					
Re	Ā	ä	ģ	ź	#a	<b>3</b> 6	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	£	2-Pyrtdyl-	3-Pyridyt-	4-Pyrldyl-	2-Furyt	3-Furyl-	2-Thienyt-	3-Thlenyl-	-G <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-CH2CO <sub>2</sub> Et	-CH2002H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
æ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH2)20Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-{CH <sub>2</sub> } <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe			
₩.	\$	Ş	ş	ş	ş	Ş	Ş	ş	ş	Ş	Ş	₹	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş
S.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷
RZ	÷	<b>;</b> .	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
r,	4-CI-Ph-	4C-P	40-4	404	404	404	404	4 4 4	404	4C-P	4 4	40-P	40-P	404	404	40-P	40-P	4-CI-Pit-	4C-Ph	4C-P4	40-P	4-CI-Ph-
∢	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[表124]

<u>«</u>	¥	岀	å.	å	눮	ģ	G.	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyrtdyl-	з-Рулфу-	4-Pyridyi-	2-Furyl-	3-Furyt	2-Thlenyl-	3-Thlenyl-	3. 5	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-СН2СО2Н	+(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
2	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph	46-41	4F-Ph	4-F-Ph	4-F-Ph	4-5-21	45-27-	44	444	46-41	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	45-41	4F-Ph-	4-5-41	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	444	4-F-Ph-
	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	ኝ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş
2	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
<u>-</u> ~	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-We-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Pit-	4-Ne-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Pit-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-
∢	0	0	0	0	0	0	.0	0	0	0	0	0	0	0	٥	0	0	٥	0	0	•	0	0

表 125

数 124

(149)

1	, L	ج   ع	ج  ح	-(CHs),NIMez	Me-
	Ŧ	÷	5 8	Total (NO)	ä
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2MMc2	غ ن
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	ئے گ
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2NMe2	<b>.</b>
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<u> </u>
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	ź
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Cyclopentyl
	Ŧ	Ŧ	Ŗ	-(CH2)2NMe2	Cyclohexyl
	Ŧ	Ŧ	ş	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	È :
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2NM62	2-Pyridyt-
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH <sub>2</sub> )2NMe <sub>2</sub>	3-rynay-
	÷	Ŧ	ζ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	4-rynuyr
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2NM62	2 Eurok
	Ŧ	Ŧ	ξ.	-(CH <sub>2</sub> )2NM8 <sub>2</sub>	3-ruiyr 3-rhlamd
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMB <sub>2</sub>	2 Thloma.
	Ŧ	Ŧ	ठ	-(CH <sub>2</sub> )2NM62	Ou.Cu
	Ŧ	Ŧ	ξ ;	-(CH2)2NMC2	13.00 P
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2NME2	1772
	÷	Ŧ	Ş	-(CH2)2NM62	ייניטייי
	Ŧ	Ŧ	ሯ	-(CH2)2NM62	
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2NM62	
	Ŧ	Ŧ	Ş	-(CH2)2NMe2	-(CH2)2NMe2

\$ \$ \$ \$ \$ \$

[表126]

40-7 404 404 404 404

40-PF

-(CH<sub>2</sub>),NN42, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>E1 -(CH<sub>2</sub>),NN42, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>),NN42, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>),NN42, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

(CH2),14Me2 (FP (CH2),14Me2 (PP (CH2),14Me2 (PP (CH2),14Me2 (PP (CH2),14Me2 (C

404

[要125]

聚 127

事 128

Re	Me-	냚	ģ	ģ	흁	Pa -	g,	Cyclopentyl-	Cyclohexyf	ŧ	2-Pyridyt	3-Pyrldyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyl-	2-Thlanyl-	3-Thlenyl-	S S	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-C45CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
RS	4-F-Ph	4F-Ph	4-F-Ph	4-F-Ph-	4.F.Ph	4-F-Ph-	4-F-Ph	4-F-Ph	4F-Ph	4 F Ph-	4-5-21	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	45.4
**	Ş	ş	Ş	Ş	ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	ኞ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş
<b>"</b> ~	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
~	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
-ac	Z-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-MB-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	Z-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-
<	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[要128]

[极127]

(154)

表 128

88	-Me-	ä	PP	ż	ag.	gr-	<b>.</b> 5	Cyclopentyl	Cyclohexyl-	Ę	2-Pyridyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	ĊH³CN	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
R <sub>S</sub>	4-F-Ph	44.4	44-74	45	4F-Ph-	44-44	444	4-F-Ph	45-	4FPh	4-F-Ph	4-F-Ph-	45-47	4F-Ph	4-F-Ph	4-F-Ph-	4-F-Ph	4-7-4	4-5-49	4-F-Ph-	4-F-Ph-	45-74	4.7
₽.	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	ģ	Ş	ş	Ş	Ş	ਝ
R	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R2	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	7	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	∓ .·	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R.	4-CI-Ph-	404	440	40-	<b>4</b> 04	42구	4-C-Pi	4C-F	404	40 <del>.</del>	\$ <del>5</del>	400	<del>1</del> 04	40-P	40.5	49-24	40-P	40-PH	4C-P	40-PH	40-P	축	404
٧	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o	0	0	0	0	٥	۰

奥化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、および **ルホン酸塩、 Fドロキツベンガンスルホン酸塩、 沙Fド** 塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等があげられる。本 発明化合物は静脈内投与のみならず経口投与でも有効性 を示すものである。前記一般式 (1)または (2) で扱 非経口的または経口的に投与することが出来る。すなわ ギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸 塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン 酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタ ンスルホン数、ペンポンスルホン数値、P ートルエンス アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム [0036] 一般式 (1) または (2) で扱される化合 物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸または 有機酸との酸付加塩或いはアルカリ付加塩とすることが また、薬理学的に許容されるアルカリ付加塩としては、 される化合物またはその敵付加塩、アルカリ付加塩は、 できる。そのような敵付加塩としては、例えば塩酸塩、 ロキンスンガンスラキン製塩等のスプホン製との塩が、 これを治療または予防する薬剤として用いるにあたり、

与することができる、あるいは、例えば、その溶液、乳 剤、懸濁液の剤形にしたものを注射の型で非経口的に投 **与することができる。坐型の型で直脇投与することもで** きる。前記の適当な剤形は、例えば、許容される通常の 担体、殿型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性化合物を 刺、等張剤も添加することができる。これらの製剤は通 常の技術により製造することができる。投与量および投 与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体置、投与 配合することにより製造することができる。注射剤型で 用いる場合には、例えば、許容される級衝剤、溶解補助 形態によって異なるが、通常は成人に対して一日あたり たは数回に分けて投与することができる。

【実施例】以下に製造例、製剤例及び試験例により本発 0.1mg ~2000mg 好ましくは1~200mgを一回ま [0037]

明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの奥施例に

限定されるものではない。

**4ーシアノー1ーフェニルー5ー [3ー (4ートルエン** スルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールの合 製造例1

カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤形で経口的に投

ち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、

知] (471 m.g. 2.257mmol ) のジクロロメタン (15 した。この溶液を徐々に室温まで昇温しながら7.7時間 ニルインシアナート ( 523 mg, 2.652 mmoil ) を瀬下 **桟枠した。析出した結晶を違取し、ジクロロメタンで洗** 浄し、滅圧下乾燥し目的とする4ーシアノー1ーフェニ ml) の溶液にのCにて微体下、4ートルエンスルホ 5ーアミノー4ーシアノー1ーフェニルー (1H) ーピ ルーちー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ ラゾール [J. Org. Chem., 1240, 21, (1956) より公 ド] - (1H) -ピラゾール (820 mg. 84.1%) を合成した。 融点 162-164℃

### 製造例2

アナートより、反応を行い、1-フェニルー5-〔3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -1 - フェニルー5- [3- (4-トルエンスルホニル) - ウレイド} – (1H) ーピラゾール [Pol, J.Pharmaco (1H) ープラゾールと4ートルエンスルホニルインシ . Pharm. (1974) ,26 (4) ,479-482より公知]の合成 製造例1の方法に錦じて5-アミノ-1-フェニル-ピラゾールを合成した。融点 160-163℃

### 1.J.Pharmacol.Pharm. (1974) ,26 (4) ,479-482より公 **3ーメチルー1ーフェニルー5ー{3-(4ートルエン** スルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾール [Po 知」の合成

インシアナートより、反応を行い、3ーメチルー1ーフ エニルー5ー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレ **製造倒1の方法に導じて5~アミノー3~メチル-1-**フェニルー (1H) ーピラゾール [J. Org. Chem. 6155. 58, (1993) より公均]と4ートルエンスルホニル イド] — (1H) ーピラゾールを合成した。 融点 14 5-147°C

**4ーシアノー1ーフェニルー5ー [3一 (4ートルエン** スルホニル) ーウレイド) - (1H) ーピラゾールのナ トリウム塩の合成

IR (KBr) 3420, 2235, 1638, 1531, 1498, 1282, 113 後記実施例44の方法に導じて4ーシアノー1ーフェニ **コルーちー (3ー (4ートルエンスルホール) ーウレイ** ド] - (1H) -ピラゾールより4ーシアノー1-フェ ルーちー (3 – (4 – トルエンスルホニル) ーウレイ ド] - (1H) -ピラゾールのナトリウム塩を得た。

## [0038] 製造例5

3- [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -(1H) ーピラゾール [名城大学農学報 28、49-59、 (1992) より公知] の合成

3 - アミノー (1H) ーピラゾール (3.830g, 46.095mmo ラン (20ml) の混合溶液に O°Cにて 4 — トルエンスルホ のジクロロメタン (20ml) およびテトラヒドロフ

0℃にて40分撹拌した。氷一水浴を取り除き、徐々に **室温まで昇温しながら、2時間撹拌した。溶媒を蚊圧留** い、更に待られた結晶をトルエンーテトラヒドロフラン の混合溶媒より再結晶を行い、3~ {3~ (4~トルエ **ンスルホニル) ーケフイド) - (1 H) ーパルゾールや ニ/フィンシアナート(7.10ml、46.443mmol)を強下し、 去し、得られた残渣をジクロロメタンより再結晶を行** 合成した。

R (KBr) 3332, 1699, 1507, 1145 , 1088cm-1

### 製造例6

**ルホニル)ーウンイド] - (1H) -ピラゾール [名技** 4ーエトキシカルボコルー3ー 13ー (4ートルエンス 大学農学報 28、49-59、(1992) より公 田]の合成

3 時間投件した。析出した結晶を違取し、ジクロロメタ ンにて洗浄後、、得られた結晶をジクロロメタンより再 ゾール (5.283g, 34.049mmol) のジクロロメタン (20m **結晶を行い、4-エトキシカルボニルー3-{3-(4** - トルエンスルホニル) - ウレイド) - (1H) -ピラ 1) およびテトラヒドロフラン (20ml) の混合路液に0 **でにて 4 ートルエンス ルポロルインシアナート (5.50m** 氷ー水浴を取り除き、徐々に室温まで昇退しながら、2. 3ーアミノー4ーエトキシカルボニルー(1H)ーピラ 1, 35.977mmol) を滴下し、0℃にて30分撹拌した。 ゾールを合成した。

IR (KBr.) 3310, 1737, 1668, 1596, 1500, 1352, 127 9, 1148, 1121, 1089 .944cm-1

### [0038] 製造例7

5 g, 4.583 mmo| )のエタノール (60ml) に盤蹋下に て、10N 水酸化カリウム水溶液を40ml加えた。60分間室 に冷却した後に4N 塩酸を加え、中和し、析出した結晶 を譴取し、水にて洗浄後、滅圧下乾燥し、4ーカルボキ ド) — (1H) ーピラゾール (787mg, 53.0%) を合成し **4ーエトキンカルボニバー3ー(3-(4-トルエンス** ルキニル) ーセフィド] ー (111) ーピシゾール (1.61 温にて撹拌した後に、60℃にて1時間撹拌した。 盆沼 4ーカルボキシー3ー (3ー (4ートルエンスルホー シー3- (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ で) ーケフィド) – (1H) ーパシゾールの合成

IR (KBr) 3271, 1720, 1599, 1510, 1352, 1280, 1155

### 1090cm-1

シアナートより、反応を行い、4ーシアノー1ーフェニ 0, 21, (1956) より公知] とベンゼンスルホニルイン 4ーシアノー1ーフェニルー5ー { (3ーベンゼンスル **パーちー ((3ーペンガンスパキロル) ーセフイド) ー** 製造倒1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 -フェニルー (1H) ーピラゾール [J.Org. Chem., 124 ホニル) ーウレイド} - (1H) ーピラゾールの台成

(120)

(1H) ーピラゾールを合成した。融点 159-16

### 東施例2

4ーシアノー1ー (2ーピリジル) ー5ー (3ー (4ー トルエンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾ ールの合成

(2ーピリジル) -5- (3- (4-トルエンスルホニ 製造例1 の方法に導じて5ーアミノー4ーシアノー1 2 — 19 53 76 より公知]と 4 — トルエンスルホニル - (2ーピリジル) - (1H) ーピラゾール [特別昭 6 ル) --ウレイド) - (1H) -ピラゾールを合成した。 イソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1ー 独点 253-256℃

ソシアナートより、反応を行い、 4ーシアノー1ーメチ 4ーシアノー1ーメチルー5ー (3ー (4ートルエンス ルホニル) ーウレイド} - (1H) ーピラゾールの合成 製造例1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 ド) - (1H) -ピラゾールを合成した。融点 300 21. (1956) より公知]と4ートルエンスルホニルイ - メチルー (1H) ーピラゾール [J.Org. Chem., 1240, ルー5- (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ 東插倒3

### 東施例4

4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー 13- (4-ト ルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) ーピラゾー ルの合成

奥施例8

**-1-シクロヘキシルー5- (3- (4-トルエンスル** ーシクロヘキシルー(1H)ーピラゾール [Chem. Abstr 製造例1 の方法に準じて5一アミノー4ーシアノー1 ルホニルインシアナートより、反応を行い、 4ーシアノ ホニル) ーウレイド] - (IH) ーピラゾールを合成し aot. 1459, 56, (1962) より公知] と4ートルエンス た。融点 273-277℃

**5- [3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] -**4ーシアノー1ー(7ークロロキノリンー4ーイル)-(1H) ーピラゾールの合成

ゾール [米国特許第4622330 号より公知] と4-トルエ ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ 製造倒1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] - (I - (7-クロロキノリン-4-イル) - (1H) ーピラ アノー1ー (7ークロロキノリンー4ーイル) ー5ー H) ーピラゾールを合成した。融点 300°C以上

4ーシアノー1ー (4ーニトロフェニル) ー5ー {3ー (4-トルエンスルホニル) ーウンイド} - (1H) -[0040] 玻施函6 ピラゾールの合成

製造例1の方法に導じて5-アミノー4-シアノー1-

g.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートルエ ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ アノー1ー (4ーニトロフェニル) ー5ー (3ー (4ー トルエンスルホニル) ーウレイド】 ー(1H) ーピラゾ (4ーニトロフェニル) ー (1H) ーピラゾール [J.0r 一儿を合成した。融点 300℃以上

### 東施例フ

4ーシアノー1ー(4ーアミノフェニル)ー5ー(3ー (4-トルエンスルボニル) ーウレイド] - (1H) -パラゾールの合成

合成した。 融点 275℃で分解(ジクロロメタンより 層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾 **模後、濾過し、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲ** - セフィド} - (1H) - ピレゾール (88mg, 19.7%) や ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーメタノール 20:1) にて棺殻し、4ーシアノー1ー(4ーアミ 4ーシアノー1ー(4ーニトロフェニル)ー5~〔3ー **タン木苺液 ( 8.70ml, 11.281mmol) のアセトン鉛液** ノフェニル) ー5- (3- (4-トルエンスルホニル) ピラゾール (480mg, 1.126mmol) 及び 20% 三塩化チ (150ml) を室温下、4時間撹拌した。この反応溶液を 3 とした。これを酢酸エチルで抽出し、得られた有機 (4ートルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -**氷ー水に注ぎ、この溶液を飽和堕層水溶液を加え、pH** 再結晶を行った。) 4ーシアノー1ー(4ーアセチルアミノフェニル)-5 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -(1H) ーピラゾールの合成

ピラゾール (8.8mg, 0.0222mmol), 塩化アセチル (3 塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過 し、減圧留去し、残渣を得た。これを分取薄層クロマト 精製し、4ーシアノー1-(4-アセチルアミノフェニ ル) -5- (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ ド} — (1H) ーピラゾール (2.8mg, 28.8%) を合成し 4ーシアノー1- (4ーアミノフェニル) -5- {3-ラヒドロフラン(2m!)の混合溶液を0°Cから室温ま **ぎ、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食** グラフィー (酢酸エチルーメタノール 10:1) にて и1, 0.0422mmol) 及びトリエチルアミン (20 µ (4-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -1, 0.143mmol) のジクロロメタン (2 m l) 及びテト で昇温しながら、1時間撹拌した。これを氷ー水に注

IR (KBr) 3228, 2239, 1675, 1572, 1519, 1414, 137 1, 1309 , 1265cm-1

### 東結例9

4ーシアノー1ー (4ーメチルフェニル) ーちー [3ー (4ートルエンスルホニル) ーウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

- (4-メチルフェニル) - (1H) -ピラゾール [J.0 ンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシ 製造倒1.の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー1 アノー1ー(4ーメチルフェニル)-5- [3-(4rg.Chem.,1240, 21. (1956) より公知] と4ートルエ トルエンスルギニル) ーセフイド] ー (1H) ーピーン -- ルを合成した。 融点 172-174°C

# 【0041】 凝結倒10

4ーシアノー1- (4-クロロフェニル) -5- (3-(4ートルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -ピラゾールの合成

- (4-クロロフェニル) - (1H) ーピラゾール [J.0 シアノー1- (4-クロロフェニル) -5- (3- (4 rg.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートル エンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ー 製造例1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 **ートルエンスルホニル) - ウレイド] - (1H) - ピラ** ゾールを合成した。融点 168-170°C

4ーシアノー1- (4ープロモフェニル) -5- [3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

製造例 1 の方法に増じて5-アミノー4-シアノー 1 - (4ープロモフェニル) - (1H) -ピラゾール [J.0 シアノー1- (4ープロモフェニル) -5- (3- (4 エンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4rg.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートル **ートルエンスルホニル) - セレイド) - (1H) - ピラ** ゾールを合成した。 融点 179-181°C **4ーシアノー1ー(1ーナフチル)-5-{3-(4-**トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1H) -ピラゾ ールの合成

東施倒 12

# a) 4ーシアノー5ーアミノー1ー (1ーナフチル) - (1H) ーピラゾールの合成

I). 1ーナフチルヒドラジン塩酸塩 (6.44g. 33.08 エトキシメチレンマロノニトリル ( 4.04g, 33.080mmo 3mmol), ナトリウムエチラート (2.26g, 33.211mmo □ ) のエタノール (150 m l) 溶液を4 時間加熱遠流 え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水 で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過し、減圧留 去して残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 10:1) にて精 **製し、5-アミノー4ーシアノー1ー(1-ナフチル)** — (1H) ーピラゾール (2.299g, 29.7%)を合成し した。冷却後、減圧留去し残渣を得た。これに水を加

IR (KBr) 3646, 3381, 3164, 2216, 1662, 1536 cm-1 (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) - (1H) b) 4ーシアノー1ー (1ーナフチル) ー5ー (3ー

パラゾードの台段

レスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシ アノー1- (1-ナフチル) -5- {3- (4-トルエ 製造倒1の方法に導じて5-アミノー4-シアノー1-ンスルホニル) ーウレイド} - (1H) ーピラゾールを (1-ナフチル) - (1H) -ピラゾールと4-トルエ 5成した。 融点 176-178℃

4ーシアノー1ー (2ーペンゾチアゾリル) ー5ー [3 - (4ートルエンスルホニル) -ウレイド) - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノー4ーシアノー1- (2-ベンゾチア

エトキシメチレンマロノニトリル (1.944g, 15.917m ol), 2-ヒドラジノベンソチアゾール (2.631g. ゾリル) - (1H) -ピラゾールの合成

ルを約100m1留去した後冷却した。析出した結晶を **違取しエタノールで洗浄し減圧乾燥し、5-アミノー4** 8時間加熱遠流した。次に、加熱遠流したままエタノー ーシアノー1- (2-ベンソチアゾリル) - (1H) -15.924mmol) のエタノール(150m1)治液を4. ピラゾール (3.293g.85.7%) を合成した。融点 248-250°C

) 4ーシアノー1ー (2ーペンゾチアゾリル) ー5 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) -(1H) ーピラゾールの合成 製造例1の方法に準じて5~アミノー4~シアノ~1~ い、4ーシアノー1ー(2ーベンゾチアゾリル)-5-3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1 (2ーペンゾチアゾリル) ー (1H) ーピラゾールと4 - トルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行 H) ーピラゾールを合成した。 騒点 300℃以上 **4ーシアノー1ーベンジルー5ー [3ー (4ートルエン** スルホニル) ーウレイド) - (1H) ーピラゾールの合

シアナートより、反応を行い、4ーシアノー1-ペンジ 1 1 5 5 8 1 より公知]と 4 ートルエンスルホニルイン 製造例1の方法に準じて公知の5-アミノー4-シアノ ド] - (1H) -ピラゾールを合成した。配点 153 - 1 - 人ンジガー(14) - パラゾール [特配路60-ルーちー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ

### -156℃ 東施例 15

4ーシアノー1ー(2ーイミダゾリニル)-5-{3-(4ートルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノー4~シアノ~1~(2~イミダゾリ

エトキシメチレンマロノニトリル (4.070g, 33.325mm ol), 2-ヒドラジノー2-イミダゾリン奥化水素酸 ニル) - (1H) -ピラゾールの合成

(158)

イミダゾリニル) — (1H) ーピラゾール (2.050g. 3 クロマトグラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 4: 溶液を2.5 時間加熱遠流した。冷却後、減圧貿去し残渣 の有機階を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾 一ルより再結品を行った。更にこれをシリカゲルカラム (6.030g, 33.308mmol), ナトリウムエチラート を得た。これに水を加え、酢酸エチルにて抽出した。こ 燥し、濾過し、減圧留去して残渣を得た。これをエタノ (2.404g, 33.327mmol) のエタノール (150 ml) 1) にて精製し、5ーアミノー4ーシアノー1ー(2ー 5.1%) を合成した。

[3 - (4 - トルエンスルボニル) - ウレイド] - (1 b) 4ーシアノー1ー (2ーイミダゾリニル) ー5ー IR (KBr) 3363, 3208, 2233, 1647, 1556 cn-1 H) ーピラゾールの合成

H) ーピラゾールを合成した。融点 280℃にて分解 製造倒1 の方法に導じて5ーアミノー4ーシアノー1 - (2-イミダゾリニル) - (1H) -ピラゾールと4 |3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) - (1 **ートルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行** い、4ーシアノー1ー(2ーイミダゾリニル)-5-[0042] 実施例16

4ーシアノー1ー(2ーニトロフェニル)ー5ー [3ー (4-トルエンスルホニル) ーウレイド} - (1H) -ピラゾールの台段

(2-ニトロフェニル) - (1H) ーピラゾール [J. H eterocyclic. Chem., 511, 20, (1983) より公知]と 4ートルエンスルホニルインシアナートより、反応を行 H) -ピラゾールを合成した。融点 167-170℃ 製造例1の方法に準じて5~アミノー4~シアノー1~ (3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) - (1 い、4ーシアノー1~ (2ーニトロフェニル) -5-

4ーシアノ-1-(2-アミノフェニル)-5-[3-(4-トルエンスルホニル)-ウレイド]-(1H)-ピラゾールの合成

間行った。この溶液をセライトを用い濾過し、濾液を減 圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマト グラフィー (メタノールークロロホルムーアンモニア水 (10m1)の混合溶液を窒温下、水素添加反応を2時 10:90:1) にて精製し、4ーシアノー1ー(2ーア 1 - (2 - ニトロフェニル) - 4 - シアノー5 - {3 -(4ートルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -ル) ーウレイド] — (IH) ーピラゾール (II3mg . 99. ピラゾール (123mg, 0.288mmol ), 10%パラジウムー ミノフェニル) ー5- (3- (4-トルエンスルホニ **<b>哎**案(34mg)の酢酸エチル(10m1)及びメタノール 0%) を得た。 融点 193-196℃

4ーシアノー1ー(2ーメチルフェニル)-5-(3-

(4ートルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -ピラゾールの合成

ニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1 数平6-503069より公知]と4-トルエンスルホ **- (2-ニトロフェニル) -5- (3- (4-トルエン 製造例1 の方法に準じて5-アミノ-4-シアノ-1** - (2ーメチルフェニル) - (1H) ーピラゾール [特 スルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを台 成した。 融点 156-159℃

東施倒19

4ーシアノー1ー (2ークロロフェニル) ー5ー {3ー (4ートルエンスルボニル) ーウフイド] - (1H) -ピージールの合成

(2-クロロフェニル) — (1H) ーピラゾール [J. Me ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ アノー1ー (2-クロロフェニル) ー5ー (3ー (4ー 製造倒1の方法に導じて5~アミノー4~シアノ~1~ トラエンスパギニル) ーセフイド] ー (1H) ーピシン d. Chem. 2892, 34, (1991) より公知] と4ートルエ 一ルを合成した。融点 174-177℃ 奥施例20

4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3ー (2ートルエン スルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールの合

0, 21, (1956) より公均] と2ートルエンスルホニル ェニルー5ー (3ー (2ートルエンスルホニル) ーウレ インシアナートより、反応を行い、 4ーシアノー 1ーフ 製造例1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 ーフェニルー (1H) ーピラゾール [J.Org.Chem., 124 **イド] - (1H) -ピラゾールを合成した。融点 16** 5-168°C

[0043] 與結例21

4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー {3- (2-ト **ルエンスルホニル)ーウレイド}-(IH)ーピラゾー** 5ーアミノー4ーシアノー1ーシクロヘキシルー (1 ルの合成

リカゲル、メタノールークロロホルム 1:9)にて精 **撹拌した後、氷ー水浴を取り除き、徐々に室温まで昇温** しながら100 分撹枠した。エーテルを反応液に加え、桁 出した結晶を違取した。これをシリカゲルカラムクロマ トグラフィー (メタノールークロロホルム 1:9) に て精製した後にさらに分取薄層クロマトグラフィー(シ 数を行い4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー (3ー (19m1) 猫後に0°Cにて2ートルエンスルボニルインツ アナート (200μ1, 1.370mmol) を加え、0℃にて20分 2) より公知] (210mg, 1.105mmol) のジクロロメタン (2-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) H) ーピラゾール [Chem. Abstract. 1459, 56. **パラゾール (34mg, 8.0%) を合成した。** 

IR (KBr) 2935, 2233, 1720, 1615, 1278 cm-1

(200 μl, 1.370mmol) を0°Cにて滴下した後に、0°C え、析出した結晶を建取した。 これをシリカゲルカラム クロマトグラフィー (メタノールークロロホルム 1 : 9 ) にて辞数し、4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチ 5ーアミノー4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチルー こて20分撹拌し、氷ー水浴を取り除き、徐々に室温まで (1H.) ーピラゾール [J.Org.Chem. 1240, 21, (195 6) より公知] (228mg, 1.149mmol) のジクロロメタ 昇温しながら100 分徴枠した。反応液にエーテルを加 ン (10ml) に2-トルエンスルホニルインシアナート ルー5ー [3一 (2ートルエンスルホニル) ーウレイ ド} — (1H) ーピンゾール (32mg, 7.0%) を合成し

> 製造倒1 の方法に準じて5-アミノー1-フェニルー アナートより、反応を行い、1ーフェニルー5- (3ー

(1H) ーピラゾールと2ートルエンスルホニルインシ

1-フェニルー5- (3- (2-トルエンスルホニル)

- ウフィド} - (1H) ーピラゾールの合成

(2-トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1H) -

ピラゾールを合成した。融点 160-163℃

東施例27

ボニルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾール [J. Med.C

スルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーエト キシカルボニルー1ーフェニルー5ー(3ー(4ートル

hem. 3263, 35, (1992) より公知] と4 ートルエン

エンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾール IR (KBr) 3374, 2982, 1701, 1601, 1503, 1304, 124

を合成した。

製造例1の方法に準じて5ーアミノー4ーエトキシカル

ピラゾールの合成

(4-トルエンスルホニル) ーウレイド} - (1H) 〒

4 - エトキシカルボニルー1 - フェニルー5~ [3-

(4-トルエンスルホール) ーウンイド] - (1H) -4ーシアノー3ーエチルー1ーフェニルー5ー [3(2-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -ピラゾールの合成

3-n-ブチル-4-シアノー1-フェニルー5- (3

マロノニトリル (5,100g, 77.203mmol) の無水酢酸 (10 0ml ) 溶液を3時間加熱遠流した。無水酢酸を減圧留去 した。有機層を飽和食塩水にて何度も洗浄し、無水磁酸 オルト吉草酸トリエチル (15.773g. 77.201mmol) 及び し、残渣を得た。これに水を加え、酢酸エチルにて抽出 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン一酢 ナトリウムにて乾燥し、減圧留去し、残渣を得た。これ 数エチル3:1~1:1)にて精製し、1-エトキシベ ンチリデンマロノニトリル (10.566g, 76.8%) を得

IR (KBr) 3418, 2231, 1617, 1310, 1272 car-1

ピラゾールの合成

フェニルー3-エチルー (1H) ーピラゾール [Chen. Ab ニルインシアナートより、反応を行い、 4ーシアノー3 **ーエチルー1ーフェニルー5ー {3ー (4ートルエンス** 製造倒1の方法に導じて5-アミノー4-シアノー1stract.79, 146518 より公知]と4 ートルエンスルホ ルホニル)ーウレイド] — (1H) ーピラゾールを合成 した。 路点 161-164℃

4-カルボキシー1-フェニルー5- {3- (4-トル

0, 1129, 1086, 759, 667, 556 cm-1

安施例24

エンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾール

東施例28

4-シアノ-3-エチル-1-フェニル-5- [3-

エチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール [Chen.Ab 製造例1の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー3-ニルインシアナートより、反応を行い、 4ーシアノー3 **ーエチルー1ーフェニルー5ー{3-(2-トルエンス** stract.79, 146518 より公知] と2ートルエンスルホ ルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールを合成 した。融点 159-161℃

> を滴下し、pH 5とした。析出した結晶を違取し、水 にて洗浄後、滅圧乾燥し、4ーカルボキシー1ーフェニ

ルーちー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ

ド] — (1H) ーピラゾール (202mg , 47.2%) を得

た。 融点 204-207℃

ピラゾール (471mg . 1.136mmol ) 及び10N米数化力 9.7 時間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、4N塩酸水

(4ートルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -リウム水溶液のエタノール(10m1)溶液を室温下、

4ーエトキシカルポニルー1ーフェニルー5ー {3ー

の合成

東施例29

- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1H) a) 1-エトキシベンチリデンマロノニトリルの合成 ーピラゾールの合成

> 1ーフェニルー3ーメチルー (1H) ーピラゾール [J.0 rg.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートルエ ンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシ

アノー1ーフェニルー3ーメチルー5ー (3一 (4ート

ルエンスルポニル) ーウレイド] — (IH) ーピラゾー

ルを合成した。 融点 169-172℃

[0044] 実施例26

(2-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -

ピラゾールの合成

4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチルー5ー(3ー

製造例1 の方法に準じて 5ーアミノー4ーシアノー

ピラゾールの合成

(4-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) ー

4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチルー5ー(3ー

(160)

 $\mathcal{L}_{-s}$  IR (KBr) 2970, 2940, 2880, 2225, 1570, 1470, 138 0, 1345, 1225, 1050 cm<sup>-1</sup>

b) 5ーアミノー3-nーブチルー4ーシアノー1ーフェルー (IH) ーピラゾールの合成

5.154mmol)及びフェルヒドラジン(1.664g, 15.397mmol)のエタノール溶液(60ml)を5 時間加熱遠流した。冷却後、路媒を減圧留去し、残渣を得た。これをジリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン一群酸エチル 10:1~1:1)にて精製し、1ーエトキジペンチリデンマロノニトリル(3.640g, 100k)を得た。IR (neat) 3340, 325, 2850, 2830, 2880, 225, 163 0, 1600, 1560, 1560, 1455, 1070, 760, 690 cm

c) 3-n-ブチルー4ーシアノー1ーフェニルー5 - [3- (4-ドルエンスルホニル) ーウレイド] -(1H) ーピラゾールの合成

数値図1の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1ー フェニルー2 - nーブチルー (IH) ーピラゾールと4 ートルエンスルホニルインシアナートより、反応を行い、3 - nーブチルー4ーシアノー1ーフェニルー5 - [3 - (4 - トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1 | H) ーピラゾールを合成した。融点 229-231℃ [0045] 実施図30

3- nーブチルー4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3 - (2ートルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -ピラゾールの合成

H)-ピラゾールを合成した。 IR (KBr) 2958, 2230, 1623,1260 cm-1

英施例31

4ーシアノー1、3ージフェニルー5ー [3ー(4ートルエンスルホニル)ーウレイド] ー(IH)ーピラゾールの合成 製造路1 の方法に降じて5ーアミノー4ーシアノー1、3ージフェニルー(IH)ーピラゾール (IA)Heter

数値倒1 の万法に毎して5-アミノー4ーンアノー1、3-ジフェニルー(14) -ピラゾール [J. Heter coyelie. Chem. 647、27. (1990)より公知】と4-トルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1、3-ジフェニル-5- [3-(4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -(14)-ピラゾールを合成した。融点 224-226℃

4ーシアノー1、3ージフェニルー5ー |3- (2-ト

ルエンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾー

£446

数強倒1の方法に単じて5ーアミノー4ーシアノー1. 3ージフェニルー(1H) - ピラゾール [J. Heterocyc 1ic. Chem. 647, 27. (1990) より公构] と2ートルエンスルボニルインシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1、3ージフェニルー5ー [3ー(2ートルエンスルホニル)ーウレイド] - (1H) - ピラゾールを合成した。最点 2.19-22.1°C

束施例33

4 ーシアノー3ーシアノメチルー1ーフェニルー5ー |3ー (4 ートルエンスルホニル) ーウレイド] ー (1 |1) - ピラゾールの台校 数適倒1の方法に導じて5ーアミノー4ーシアノー3ーシアノメチルー1ーフェニルー(IH)-ピラゾール [ J.Mm Chem Soo. 2456.81. (1959) より公知] と4ートルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー3ーシアノメチルー1ーフェニルー5ー [ 3ー (4ートルエンスルホニル) ーウレイド] ー(IH)-ピラゾールを合成した。融点 159-16

東施例3,

Amenood 4ーシアノー3-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-5- {3-(4-トルエンスルホニル)-ウレイド] -(1H)-ピラゾールの合成

数値図1の方法に輩じて5ーアミノー4ーシアノー3ーエトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール [ J Am Chem Soc. 2456, 81, (1959) より公凶] と4 ートルエンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4 ー・アノー3ーエトキッカルボニルメチルー1 フェニルー5ー [3 ー (4 ートルエンスルポニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを合成した。整点 108-110℃

東施例35

4 ーシアノー3ーカルボキシメチルー1ーフェニルー5 - [3- (4ートルエンスルホニル)ーウレイド]ー (1H) ーピラゾールの合成 4ーシアノー3-エトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー5- [3- (4ートルエンスルホニル)ーウレイ

4ーンアノー3ーエトキンカルホールメナルー1ーノエニルー5ー [3ー (4ートルエンスルホール) ーウレイドー (111) ーピラゾール (502mg・1,033mmol) のエタノール (202mg・1,033mmol) のエタノール (200ml・1) 沿海にのでにて4 N 水砂化カリウム水溶液(5 ml)を添下した。この溶液を撹拌しなが5・1.5 時間かけて10でまで昇湿した。この反応溶液を0℃に活動した2 L 化表配数エチルにて抽出し、始和食塩水で洗浄した。これを酢酸エチルにて抽出し、始和食塩水で洗浄し、4ーシアノー3ーカルボキシメチルー1ーフェニルー5ー [3ー (4ート・ルエンスルホニル)ーウレイド]ー(1H)ーピラゾール(364mg・17.1%)を得た。IR (KBr) 3216, 2232, 1702, 1599, 1534, 1478, 135

1, 1235 , 1162cm-1 【0046】実施例36

イン・アー・コーフェニルー 9ー [3ー (4ークロロベンゼンスルホニル) ーウレイド] ー (IH) ーピラゾールの合成

製造倒1 の方法に毎じて5-アミノー4ーシアノー1 ーフェニルー (1H) ーピラゾール [J.Org.Chem. 124 0, 21, (1956) より公約] と4ークロロベンゼンスル ホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシアノー 1-フェニルー5- [3 ー (4 ークロロベンゼンスルポ

東施例37

た。融点 159-161℃

4ーンアノー3ーメチルー1ーフェルルー5ー [3ー (4ークロロベンゼンスルホール) ーウレイド] ー (1 H) ーピラゾールの合成 製造例 1 の方法に降じて5ーアミノー4ーシアノー3 ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール [J.0r の の い 1 1 1 1 240 21 (J.0r よいせンスルホニルインシアナートより、反応を行い、ペンゼンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3ー (4ークロロベンゼンスルホニル) ーウレイド]ー (1H) ーピラゾールを各成した。融点 163-165℃

収酪例38 4 ーンアノー3-エチルー1-フェニルー5- [3-(4 ークロロベンゼンスルホニル)-ウレイド]-(1 H)-ピラゾールの合成

製造倒1 の方法に辞じて5ーアミノー4ーシアノー3 ーエチルー1ーフェニルー(IH)ーピラゾール [Ghem Abstract, 79, 146518より公知] と4ークロロベンゼ ンスルホニルイゾシアナートより、反応を行い、4ージ アノー3ーエチルー1ーフェニルー5ー [3 ー (4ーク ロロベンゼンスルホニル)ーウレイド] ー(IH)ーピ ラゾールを合成した。器点 152-154°C

與施例3 8

Awen 5.3 (2ージメチルアミノエチル) -1-4ーシアノ-3- (2ージメチルアミノエチル) -1-フェニル-5- [3- (4ークロロベンゼンスルホニル) -ウレイド] - (1H) -ピラゾールの台段

a) 4ーシアノー5ー |シー(tertープトキシカルボニル) ーアミノ| ー3ーエトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾールの合成 5ーアミノー4ーシアノー3ーエトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(6.025 g. 2

5 - アミノー 4 - シアノー 3 - エトキシカルボニルメチルー 1 - フェニルー (1 H) ー ピラゾール (6.025 g. 2 2.231mmol) とジー t o r t ー ブチルカルボナート (10.640g. 48.751mmol) 及びジメチルアミノピリジン (300 mg. 2.456mmol) のジクロロメタン (5 0 ml) 海液を室温下で4 時間操作した。これに水を加え、有機層を分離した後に水層をクロロホルムにて抽出した。合わせた有機層を飽む食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、球圧留去し残渣を得た。これをシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(クロホルムー酢酸エチル4:1)にて精製し、4ーシアノー5-「ジー(tertーブトキシカルボニル)-アミノ}-3-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-(1H) -ピラゾール(10.488g. 100%)を得た。

IR (neat) 3000, 2950, 2245, 1815, 1780, 1740, 157 5, 1505, 1455, 1400, 1375, 1255, 1150, 1120 , 1100c m-1

b) 4 ーシアノー5-tertープトキシカルボニルアミノー3-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニルー(1H)-ピラゾールの合成。

**窒素雰囲気下、水紫化リチウムアルミニウム (977mg, 2** けて滴下した。この溶液を0°Cにて70分撹拌した。こ の反応溶液にテトラヒドロフランと水の1:1の混合溶 水で洗浄後、無水磁酸ナトリウムにて乾燥し、濾過した ーシアノー5ー {ジー (tertープトキシカルボニル) ー アミノ] ー3ーエトキシカルボニルメチルー1ーフェニ ルー (1H) ーピラゾール (12.115g, 25.748mmol)の テトラヒドロフラン (100ml) 浴液を0°Cにて20分か 液を0°Cにて液下した。得られた溶液をセライトを用い 建過し、建液を減圧留去し残渣を得た。これに飽和食塩 水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩 後に減圧留去残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 4:1 → 1 : 1) にて格製し、4ーシアノー5ーtertーブトキシ 5.744mmol )のテトラヒドロフラン (50ml) 鬱濁液に4 カルボニルアミノー3ー (2ーヒドロキシエチル)ー1 -フェニル- (1H) -ピラゾール (3.252g. 38.5%) IR (KBr) 3339, 2981, 2230, 1700, 1568, 1535, 137 2, 1356, 1159 , 774 car-1

5. 4 -シアノー5ーtertーブトキシカルボニルアミノー3ーtertーブトキシカルボニルアミノー3ー(2-ジメチルアミノエチル)-1-フェニル-(1H) -ピラゾールの合成

4ーシアノー5ーtertープトキシカルボニルアミノー3 ー (2ーヒドロキシエチル) ー1ーフェニルー (IH) ーピラゾール (189 mg, 2.403mol)、 塩化メタンス ルホニル (195 μ I. 2.519mol) 及びトリエチルアミ ソ (670 μ I. 4.807mol) のジクロロメタン (40m I) 溶液をつでにて2.5 時間撲体した。これに水を加え、有過層を分離した後に、水極をクロイル大を加え、有過層を分離した後に、水極をクロイルムにて抽え、有過層を分離した後に、水極をクロイルムにて抽

1) 溶液を0°Cにて2.5 時間(操作した。これに水を加え、有協層を分離した後に、水層をクロロホルムにて抽出した。合わせた有協層を始和食塩水にて洗浄後、無水磁数ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムー酢粒エチル 4:1)にて精製し、4ーシアノー5ーtertーブトキシカルボニルアミノー3ー(2ーメタンスルホニルオキシエチル)-1-フェニルー(1H)ーピラゾール(992 mg)を含む残渣を得た。この残済(857mg)、及び50%ジメテルアミン水溶液(570

ul )の ジメチルホルムアミド ( 40ml ) 海液を鉛

(162)

,,

1-フェニルー (1H) ーピラゾール (650mg、76.1% ルポニルアミノー3~(2~ジメチルアミノエチル)~ **温にて2時間投拌した。更に、50%ジメチルアミン水 反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を** 後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク 3) にて精製し、4ーシアノー5ーtertープトキシカ **8液 (600 μl) を加え、室温にて2時間撹拌した。** 飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥 ロマトグラフィー (クロロホルムーメタノール 97 : )を得た。

IR (KBr) 2983, 2786, 2232, 1731, 1597, 1575, 150 4, 1456, 1395, 1369, 1280, 1256, 1160, 1012 , 767c

/エチル) ー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールの合 d) 5ーアミノー4ーシアノー3ー (2ージメチルアミ

て抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸 **温しながら、9時間撹拌した。反応溶液を減圧留去し残** 4 ーシアノー5ーtertーブトキシカルボニルアミノー3 査を得た。これにアンモニア水を加え、クロロホルムに ナトリウムにて乾燥後減圧留去し、残渣を得た。これを **分取時間クロマトグラフィー(ツリカゲル、メタノール** - (2ージメチルアミノエチル) -1-フェニルー (1 ーピラゾール (9.8mg, 0.0276mmol) のジクロロ (145μl, 1.882mmol) を加え、徐々に韓温まで昇 メタン (1ml) 溶液に0℃にてトリフルオロ酔酸

IR (KBr) 3364, 2826, 2209, 1654, 1573, 1535, 149 ミノエチル) ー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール (1.8mg 、25.5 %) を得た。 5, 1465, 779 , 697cm-1

製し、5-アミノー4-シアノー3-(2-ジメチルア

-クロロホルム-アンモニア水 10 :90:1) にて格

ソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー3- (2 - 1 - フェニルー5-(3 - (4 - クロロベンゼンスル ージメチルアミノエチル)ー1ーフェニルー5ー (3ー (4-クロロベンゼンスルホニル) ーケワイド) - (1 製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー3-**H) ープシゾールと4ークロロベンボンスドキニドイ** e) 4ーシアノー3ー (2ージメチルアミノエチル) (2ージメチルアミノエチル) ー1ーフェニルー (1 **ホニル) - ウワイド) - (1H) - ピラゾールの合成** 

**4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3一 (4ーニトロベ** ンゼンスルホニル) ーウレイド) - (1H) ーピラゾー

H) -ピラゾールを合成した。融点 168-170℃

液に4ーニトロペンゼンスルホニルインシアナート [Te 知] (960mg, 5,212mmol) のジクロロメタン (30ml) 浴 5ーアミノー4ーシアノー1ーフェニルー (1H) ーピ ラゾール [J. Org. Chem., 1240, 21, (1956) より公

浴を取り除き、徐々に窟温まで昇温しながら100 分撹拌 た。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウ ムにて乾燥後、減圧留去して残渣を得た。これをシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロロホ ルム 1:9)にて2回精製を行い、4ーシアノー1ー を0℃にて滴下した後に、0℃にて20分撹拌し、氷ー水 した。反応液を氷ー水に注ぎ、クロロホルムにて抽出し ル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾール (62mg, 3.1 フェニルーちー [3- (4-ニトロベンゼンスルホニ (1.124g, 4.926mmol) の沙クロロメタン海液 (5ml) trahedron Letters, 2839, 34, (1993) より公知] 8)を合成した。

(1H, m) . 8.17 (2H,m) . 7.78 (2H, m) . 7.53 (2 1 H-NMR (DMS0-d6 ) & : 8.37 (2H, m) , 8.20 H, m), 7.42 (1H, m)

4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3ー (4ーアミノベ ンゼンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾー [0047] 奥施例41 この合成

7 時間室温にて撹拌した。反応液を氷ー水に注ぎ飽和塩 曹を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩 去した。これを分取薄層クロマトグラフィーー (シリカ **4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3ー (4ーニトロベ** ル (60.0m g. 0.145mmol ) と20%3塩化チタン水浴 液(1.20ml、1.556mmol )のアセトン(5 ml)浴液を 水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留 し、4ーシアノー1ーフェニルー5ー(3ー(4ーアミ ノベンゼンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラ **ソゼンスルギニル)-ウレイド)-(1H)-ピラゾー** ゲル、メタノール一酢酸エチル 1:10)にて精製 ゾール (5.6 mg. 10.1%) を合成した。

IR (KBr) 3358, 2925, 1592, 1502, 1144, 1082cm-1

[3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1 a) インプロピルヒドロキシメチレンマロノニトリルの 4ーシアノー3ーインプロピルー1ーフェニルー5ー H) ーピラゾールの合成

を加え、酢酸エチルにて抽出した。水層を4N硫酸を加 に室温まで昇温しながら、2時間撹拌した。反応液に水 (50ml) 溶液に0℃にて塩化イソブチリル (4.084g, 3 8.329mmol) を滴下した。氷ー水浴を取り除き、徐々 ξρΗ 1にした後、酢酸エチルにて抽出した。この有機 マロノニトリル(2.591 グラム, 39.222mmol) および トリエチルアミン (7.986g, 78.921mmol) のベンゼン ンプロピルヒドロキシメチレンマロノニトリル(4.894 **春を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧留去して、** 8, 94.5%) を得た。

IR (KBr) 3202, 2983, 2242, 2228, 1560, 1464, 125 3, 1095 , 980cm-1

b) インプロピルメトキシメチレンマロノニトリルの合

インプロピルトドロキシメチレンマロノニトリル(4.30 洗浄後、減圧留去して残渣を得た。これをシリカゲルカ ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて 1). 放散ナトリウム (10.375g. 97.887mmol) および ラムクロマトグラフィー (ヘキサン一酢酸エチル 10: 1)にて結製し、インプロピルメトキシメチレンマロノ 水 (Bml) の1、4ージオキサン (75ml) 海液を70ー 7g, 31.869mmol), 硫酸ジメチル (10ml, 105.685mmo 80℃にて6時間加熱遠流した。反応液を氷ー水に注 ニトリル (1.470g, 30.7%) を得た。

IR (neat) 2990, 2225, 1570, 1470, 1335, 1215, 110 5, 1000 , 955 cm-1

c) 5-アミノー4ーシアノー3-イソプロピルー1 -フェニル- (1H) ーピラゾールの合成

6.239mnol) およびフェニルヒドラジン (681mmg, 6.30 した。冷却後、エタノールを減圧留去し残渣を得た。こ れをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンー 酢酸エチル 10:1→3:1)にて精製し、5−アミノ インプロピルメトキシメチレンマロノニトリル (937mg, **ー4ーシアノー3ーイソプロピルー1ーフェニルー (1** |mmo|| のエタノール (20ml) 溶液を3 時間哲慇竭疏 H) ーピラゾール (1.370g, 97.0%) を得た。

d) 4ーシアノー3ーイソプロピルー1ーフェニルー5 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -(1H) - ピラゾールの合成 5, 1465, 779 , 697cm-1

IR (KBr) 3364, 2826, 2209, 1654, 1573, 1535, 149

4 ートルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行 い、4ーシアノー3-インプロピルー1-フェニルー5 製造例1の方法に準じて5~アミノー4~シアノー3~ (1H) ーピラゾールを合成した。融点 161-16 インプロピルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールと - [3-7(4-トルエンスルホニル) -ウレイド) -

[3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ーウレイド) **4ーシアノー3ーイソプロピルー1ーフェニルー5ー** - (1H) ーピラゾールの合成

4-クロロベンゼンスルホニルイソシアナートより、反 **応を行い、4ーシアノー3ーイソプロピルー1ーフェニ** ルーちー (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ーウ 製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー3-イソプロピルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールと レイド) - (1H) -ピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3324, 2972, 2233, 1720, 1582, 1508, 146

4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー (3ー

[0048] 東施例44

(4ークロロベンボンス/5/ドリア) ー クフイド) ー (1 H)ーピラゾールのナトリケム猫の合成

を水(40ml)に懸濁し、室温下で撹拌しながら1N -3-メチル-1-フェニル-5-[3-(4-クロロ 水酸化ナトリウム水溶液を750μ|加え、1時間撹拌 H) ーピラゾール (388mg, 0, 750mmol) した。不溶物を違取し、違液を減圧留去し、4ーシアノ ペンゼンスルホニル) -ウレイド} - (1H) -ピラン (4-クロロベンゼンスルホニル) ーウレイド] - (1 **一ルのナトリウム塩(327mg, 80, 0%)を得** 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー {3ー

IR (KBr) 3411, 2230, 1638, 1572, 1535, 1497, 139 5, 1307, 1257, 1148, 1074 cm-1

実施例45

(4ートヴェンスジギニジ) ウフイド] - (1H) ーピ 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー (3ー ラゾールのナトリウム塩の合成

奥施例44の方法に準じて4ーシアノー3-メチルー1 **-フェニルー5- {3- (4-トルエンスルホニル) -**トメチルー1ーフェニルー5ー {3ー (4ートルエンス ルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールのナトリ **ウレイド] — (1H) ーピラゾールより4ーシアノー3** ウム塩を得た。

IR (KBr) 3422, 2229, 1640, 1536, 1497, 1307, 126 0, 1145 , 1074cm-1

與施例46

4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー [3- (4-ト **ルエンスルホニル)ウレイド! - (1H) ーピラゾール** のナトリウム塩の合成

ロヘキシルーちー (3- (4-トルエンスルホニル) ウ **奥施例44の方法に導じて4ーシアノー1ーシクロヘキ** ド] - (1H) ーピラゾールより4ーシアノー1ーシク シラーちー [3ー (4ートルエンスルホール) ウフイ レイド] ー (1H) ーピラゾールのナトリウム塩を徐

IR (KBr.) 3399, 2931, 2856, 2236, 1629, 1575, 145 5, 1275, 1144 , 1099cm-1

東施例 47

4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3ー (4ーイソプロ アルベンゼンスアポール) ーウフイド} ー (1H) ープ ラゾールの合成

知] (354mg, 1.922mmol) のジクロロメタン (10ml) に 水浴を取り除き、徐々に室温まで昇温しながら、100分 [ドイツ国特計1289526 より公知] のクメン (2ml) 海 世界した。反応液を減圧留去し、残渣を得た。これをシ ラゾール [J. Org. Chem. 1240, 21, (1956) より公 液を0℃にて滴下した。0℃にて20分撹拌した後、水一 5-アミノー4ーシアノー1-フェニルー(1H)ーピ 4 ーインプロピルペンポンスルホニルインシアナート

(164)

リカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 1 :19) にて結製した後に、さらに分別障礙クロマトグラフィイー(シリカゲル、メタノールークロロボルム 1 :9) にて精製し、4ーシアノー1ーフェニルー5 - [3 - (4 ーインプロピルベンゼンスルボール) ーウレイド] - (1H) ーピラゾール(2.6 mg、3.3 %)を合成した。

| H-NMR (CD3 OD) 6;7,93 (1H, s), 7.74 (2H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.27 (2H, m), 2.95 (1H, Hep, 1-6.9Hz), 1.26 (6H, d, 1-6.9Hz),

### 安括烟48

4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3ー (4ーインプロピルペンゼンスルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールの合成 数指数4つの方法に替じて5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(IH)ーピラゾール [J 0 0 g Ghen 1240, 21 (1956) より公哲] と4ーインプロピルベンゼンスルホニルインジアナート [ドイツ国特料1289526 より公얼] より、反応を行い、4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3ー (4ーインプロピルベンゼンスルホニル)ーウレイド] ー(IH)ーピンゾールを台段した。

14—NMR (CD3 OD) 6; 7.76 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.31 (2H, m), 2.97 (1H, Hep. J=6.9 Hz), 2.35 (3H, s), 1.27 (6H, d, J=6.9Hz)

# **東施例49** 1-フェニル-5-〔3-(4-クロロベンゼンスルホ

**山ル)ーウレイド] — (1H) ーピラゾールの合成製造図1の方法に挙じて5-アミノー1ーフェニルー(1H) ーピラゾールと4ークロロベンゼンスルホニルインジアナートより、反応を行い、1ーフェニルー5-(3 - (4 - クロロベンゼンスルボニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールを合成した。騒点 176-1** 

### 東施例50

3 - メチルー1 - フェニルー5- {3-(4ークロロベンゼンスルホニル)ウレイド] - (1H) -ピラゾールのも段

製造図1の方法に毎じて5-アミノー3-メチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール [J. Org. Chem. 6155, 58, (1993) より公約]と4-クロロベンゼンスルホニルインシアナートより、反応を行い、3-メチルー1-フェニルー5- [3 ー (4 ー クロロベンゼンズルボニル)ーウレイド]ー(1H)ーピラゾールを合成した。融点 157-159°C

## [0049] 突施例51

100~5.7 Xmcno・5 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -3-×チルウレイド] -4-シアノ-3-メチル-1-フェニル -(1H) -ピラゾールの合成

5 - [3 - (4 - クロロペンゼンスルホニル) ーウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1ーフェニルー (1 H) ーピラゾールのナトリウム塩 (7 3mg, 0.167mmol) 、3 ードメタン (15 μ, 0.241mmol) のジメチルホルムアミド (2.0ml) 海液を整備にて4.3時間媒件した。 内区液を米・水に流ぎ、酢酸エチルにて抽出した。 有磁磁管を飽き値域にて洗浄後、無水磁酸ナトリウムにて乾燥後減圧留去して残強を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて複製し、5 ー [3 - (4 - クロロペンゼンズルホニル) - 3 - メチルウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾール (34mg, 47.5%) を合成した。 1R (XBr) 3328, 2231, 1710, 1575, 1506, 1358, 115

### 952

5-(3-(4-クロロベンゼンスルボニル)-1-ベンジルウレイド)-4-シアノー3-メチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾールの合成

a) ちーベンジルアミノー4ーシアノー3-メチルー1 ーフェニルー (IH) ーピラゾールの合成

5 ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(IH) ーピラゾール (1.024g. 5.166mol)、現化ペンジル(0.6ml, 5.044mol)、炭酸カリウム(2.303g.16.663mol)のジメチルホルムアミド(25ml)溶液を塑造にて70分徴性した。瓦応液を水ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽田した。有機瘤を飽和食塩水にて洗浄後、減圧留去し、残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン一酢酸エテル 10:1)にて精製し、5ーペンジルアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(IH) ーピラゾール (125mg. 8.4%を合成した。IHーNUR(COC13) 7.26-7.48 (1041 m).4.65 (241 s).

2.31 (3N, 8) b) 製造倒1の方法に準じて5-ペンジルアミノ-4-シアノ-3-メチル-1-フェニルー(IH)-ピラゾ -ルと4-クロロベンゼンスルホニルインシアナートよ リ、反応を行い、5-(3-(4-クロロベンゼンスル ホニル)-1-ペンジルウレイド)-4-シアノ-3-メチル-1-フェニルー(IH)-ピラゾールを合成し

IR (KBr) 3436, 2232, 1582, 1504, 1380, 1321, 125 1, 1133, 1086, 868, 758, 696, 640cm-1

# [0050]東施例53

5-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド)-4-シアノ-3-メチル-1(1-ベンジルビベリジン-4-イル)-(1H)-ピラゾールの台版・4-(2-ベンゾイルヒドラジノ)-1-インジル

アベリジンの合成 ペンゾイルヒドラジン(7.70g, 56.555mmol)のメタノ ール(50ml)遊演に0°Cにて1ーベンジルー4ーピベリ ドン(10.5ml, 56.644mmoll)を10分かけて遊下した。

たの後、米ー水浴を取り除き、60°Cにて6時間が脱掛けた。再び0°Cまで冷却し、水素化ほう紫ナトリウムに97、52,075mmol)を少しずつ加え、2時間撹拌した。メタノールを選圧留去し、残渣に水を加えジクロロメタンにて抽出した。有短個を超酸マグネシウムにて乾燥し、減圧留去し残渣を停む。これをエタノールより再結晶を行い、4 - (2 - ペンゾイルにドラジノ) - 1 - ペンジルピペリジン (11.897g. 70.7%) を合成した。同)、7.22-7.32 (6 H, m)、7.40-7.59 (4 H, m)、7.22-7.32 (6 H, m)、4.88 (1 H, m)、3.50 (2 H, m)、1.47-1.61 (2 H, m)、2.04 (2 H, m)、1.60 (2 H, m)、1.47-1.61 (2 H, m)

4 — (2 — ペンゾイルヒドラジノ) — 1 — ペンジルピペリジン (10 107g. 33.985mmol) を議婚数 (23ml) と水(3ml) の混合溶液中、4時間が整隘流した。反応液を超温まで治却した後折出した結晶を建図した。 母液を選用 図去し、残強を得た。これにメタノールを加え型に選用 図去し、残強を得た。これをメタノールより、再結晶を行い4 — ドラジノー1 ー ペンジルピペリジン2塩酸塩 行い4 — ドラジノー1 ー ペンジルピペッジ2塩酸塩

(4.336g, 62.2%) を合成した。

6) 4ーヒドラジノー1ーベンジルピペリジン2塩酸塩

幹幹値(、51.80; H、7.61; N、15.10; C1、25.49 報愛値(、51.73; H、7.66; N、15.03; C1、25.78 c) 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(11ー ペンジルビペリジソー4ーイル)ー(11H)ーピラゾー ルの合成 4ーヒドラジノー1ーペンジルビペリジン2 抽製麺(2.41) エドラジノー1ーペンジルビネリジン2 抽製麺(2.41) エドラジノー1ーペンジルビネリジン2 抽製麺(2.41) エドラジノー1ーペンジル 1.226g、10mmol)、メチルメトキシメチレンマロノニトリル1.226g、9.010mmol)のエタノール(100m) 沿資を4 時間可能過渡した。各型後、エタイールを減圧個五十

JD1.200g。3.01のimin 1) のユタノール (Tobal) たおびます 時間が脱る流した。冷却後、エタノールを減圧留去した。 残造に水を加えた後に、酢殻エチルにて抽出した。 情況をあれる地域、硫酸サトリウム核機、減圧留去し発道を得た。 これをシリカゲルカラムケロマトグラフィー (メタノールークロロボルム 3:91) にて特製し、5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (1ーベンジルピペリジンー4ーイル)ー (1 H)ーピラゾール (2.651g, 99.6%)を合成した。

4) 5- [3- (4-か0ロベンボンスルキニル) ひフイド] -4-ツケノ-3-メチルー1- (1-ベンジルパンジン・4-ルル) - (1H) -ピラゾールの合成数値図1の右近に着じて5-アミノー4-ツアノ-3-メチルー1- (1-ベンジルパインジアイーカー/ル) - (1H) -ピラゾールール) - (1H) -ピラゾールイル) - (1H) -ピラゾールイル) - インジアナードリ、 反応を行い、5- [3- (4-かローベンガンスルキニル) ウフイド] -4-シアノー3

- メチルー1 - (1-ベソジルポペラジソー4-イル) - (1H) - ピラゾー万を台収した。 観点 175-1

## (0051) 東筋倒54

1000 1 Xmen 0 1 5 - [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) 1 - メチルーケひイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1 - フェニ a) ちーメチルアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールの合成

**パー (1H) ーパラゾールの**句段

5 ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1 H) ーピラゾール(1.30g、5.196mol)[J.0rg.Chem.1240、21, (1956) より公知], ヨードメタン (330 μ) 5.301mol), 故敌カリウム (1.573g, 11.381mol)) のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を超温にて5.0時間接件した。これを米ー水に注ぎ、酢酸エテル にて抽出した。有极層を飽和食塩水 にて洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥、減圧留去し残道を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 20:1) にて精製し、5 ーメチルアミノー4ーシアノー3 ーメチル・1 ーフェニルー(1 H) ーピラゾール (350g, 3.0%)を合成した。

HH-MRR(CDC13) 7.38-7.53 (5H. m), 4.39 (H. m). 3.15 (3H. d, J=5.3hz), 2.31 (3H. s)
b) 5-1 (3-4-4-0-0-ペンゼンスルホニル) 1-3メチルーウレイド] -4ーシアノー3-メチルー1-フェニルー(1H) -ピラゾールの合成

製造倒1の方法に毎じて5ーメチルアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールセ4ーシアルローペンゼンスルホニルインシアナートより、反右を行い、5ー (3ー (4ークロロペンゼンスルホニル) 1ーメチルーウレイド} ー4ーシアノー3ーメチルリーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。 (R (KBr) 349), 2243, 1618, 1506, 1478, 1456, 139 (6 1319, 1242, 1134, 1085, 1049, 1015, 876, 841, 761, 650er-1

### 東施例55

X#80705 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ ド) -4-シアノー3-メチル-1- (〒トラヒドロ-(4H) -ピラン-4-イル) - (IH) -ピラゾール の合成 8) 4-(2-ベンゾイルヒドラジノ)-〒トラヒドロ -(4H)-ピランの合成

IR (KBr) 3326, 3190, 2946, 2805, 2209, 1649, 1568,

1536cm-1

奥路的53) の方法に降じて、4ーテトラヒドロー(4H) ーピランー4ーオン、ベンゾイルヒドラジン、水業化ほう素ナトリウムより、反応を行い4ー(2ーペンプルルヒドラジノ) ーチトラヒドロー(4H) ーピラ

ンを合成した。 1R(KBr) 3298, 2939, 2853, 1637, 1548, 1479, 1319, 1095, 904car-1

|1030, 304cur| |b) 5-アミノー4-シアノー3-メチル-1- {4(199

**アトシカドロー (4H) ーパルソー4ーイル] ー (1** エ)ープラゾー万の台段

ウムエチラート (1.000g. 14.695mmol)のエタノール(5 ルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロロホル 母液を減圧留去し、残渣を得た。これにメタノールを加 1)、メトキシメチレンマロノニトリル(1.200g)、ナトリ 減圧留去した。残渣に水を加えた後に、酢酸エチルにて 抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリ **ウムにて乾燥、蚊圧留去し残渣を得た。これをシリカゲ** ム 3:97) にて精製し、5-アミノー4ーシアノー3-メチルー1ー (4ーチトラヒドロー (4H) ーピランー (4エ)ープラン(3.800g, 17.706mmol)を凝塩酸(30 4-イル] - (1H) -ピラゾール (316mg, 17.4%)を に、この 4ーヒドラジノテトラヒドロー (4H) ーピ 0m()溶液を6時間加熱遠流した。冷却後、エタノールを H) ーピラン塩酸塩 (1.279g) を含む結晶を得た。次 ラン塩酸塩 (1.279g) を含む結晶(1.260g, 10.847mmo 反応液を窒温まで冷却した後析出した結晶を違別した。 え更に斌圧留去し、残渣を得た。これをメタノールよ り、再結晶を行い4-ヒドラジノテトラヒドロー(4 ml) と水 (30ml) の混合溶液中、4時間加熱遠流した。 4 — (2 — ベンゾイルヒドラジノ) ーテトラヒドロー

c) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレ IR (KBr) 3381, 3340, 3241, 2213, 1656, 1567, 1540, 1489, 1383, 1141, 1088, 1014, 820cm-1

イド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ー (テトラヒドロ メチルー1ー (テトラヒドロー (4H) ーピランー4ー 製造例1の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー3ー - (4H) -ピラン-4-イル] - (1H) -ピラゾー

アノー3-メチルー1- (テトラヒドロー (4H) ーピ ルホニルイソシアナートより、反応を行い、5- (3-**イル] – (1H) ーピラゾールと4ークロロペンゼンス** (4ークロロベンボンスルホール) ウワイド) ー4ーツ **ランー4ーイル) - (IH) ーパラゾールを合成した。** 融点 176-178℃で分解

**らし (3ーペンジデー3) (4ークロロベンボンメデキ** 【0052】 與施例56

ニル) ーウレイド] -4ーシアノー3ーメチル-1-フ

**酸化ナトリウム水溶液(20ml)とトルエン(20ml)の湿** 合溶液中、100℃にて2時間加熱撹拌した。冷却後、IN塩 (4ークロロペンゼンスルボニル) ーウレイド) - (1 1). 奥化ベンジル (65ヵ1, 0.546mmol). 硫酸テトラ -n-ブチルアンモニウム (30mg, 0.0884mmol) を1N水 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3-酸を加え、pH 7とした後に酢酸エチルにて抽出した。 H) ーピラゾールのナトリウム塔 (200mg, 0.457mmo ェニルー (1H) ーピラゾールの合成

クロマトグラフィー (メタノールークロロホルム 10:9 0) にて禁慰し、5- (3-ベンジアー3- (4-クロ ロベンゼンスルホニル) ーウレイド] ー4ーシアノー3 **煥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラム** ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(149m g. 66.3%) を合成した。

IR (KBr.) 3436, 2231, 1598, 1506, 1395, 1308, 125 6, 1132, 1076, 756, 632cm-1

東施例57

5- (3- (4-プロモベンガンスルホール) -ウレイ ド} ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 H)ーピラゾールの合成

ノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール a) 5-(N-メトキシカルボニルアミノ)-4-シア

**5-アミノー4-シアノー3-メチル-1-フェニル-**(1H) ーピラゾール[J.Org.Chem., 1240, 21, (195

乾燥後、斌圧留去し残渣を得た。この残渣をエタノール 衛下した。 氷ー水浴を取り除き徐々に室温まで昇温しな を分離し、水쪕をジクロロメタンにて抽出した。あわせ た有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて ン (18.6ml, 0.133mol) . 4ージメチルアミノピリジン 5) より公知] (5.302g, 0.0267mol) 、トリエチルアミ に0℃にてクロロが数メチル (5.20ml, 0.0673mol) を がら、4時間撹拌した。反応液を氷ー水に注ぎ、有機層 (327mg, 0.0027mol) のジクロロメタン溶液 (400ml) (300m1) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (30m

た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル を加えてpH7とし、減圧留去し残渣を得た。これに水 洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得 ムー酢酸エチル 4:1) にて精製し、これをメタノール ミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて より、再結晶を行い、5ー(Nーメトキシカルボニルア 1H-NMR (CDC13) 7.40-7.54 (5H, m), 6.77 (1 1)を加え、4時間撹拌した。0℃に冷却し、1N塩酸 H) ーピラゾール (6.09g, 88.8%) を合成した。

b) 4ープロモベンゼンスルホンアミドのナトリウム塩 H. brs) . 3.78 (3H.s) . 2.42 (3H. s)

4 - プロモペンゼンスルホンアミド (5.101g, 21.606mm) 冷却後減圧留去し、得られた残渣を減圧乾燥し、4ーブ ol) およびナトリウムエチラート (1.470g, 21.602mmo |) のエタノール (700ml) 溶液を30分間加熱環流した。 ロモベンゼンスルホンアミドのナトリウム塩を合成し

IR (KBr) 3213, 1154, 1118, 991, 820cm-1

o) 5- (3- (4-プロモベンゼンスルホニル) -ウ レイド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールの合成

有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾

**3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(68** を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機僭を飽和食塩水に て洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を 取クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノールークロ ロモベンガンスラギニラ) ーウフイド] ー4ーシアノー ミドのナトリウム塩 (72mg, 0.306cmol) のテトラヒド ロフラン (10ml) 溶液を16時間加熱環流した。冷却後 テトラヒドロフランを減圧留去し残渣を得た。これに水 導た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノー 3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(4. **ルークロロホルム 10:90) にて格製し 、更に類層分** ロホルム 10:90) にて精製を行い5ー {3ー (4ープ 5 — (Nーメトキシカルポニルアミノ) ー 4 ーシアノー ng. 0.265mmol) および4ープロモベンゼンスルホンア 1頭, 4.0%) を辞た。

10 IR (KBr) 3468, 2925, 2229, 1632, 1256, 1148, 3. 744, 616cm-1 .

[0053] 実施例58

5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1-イ ンプロピルーウレイド} ー4ーシアノー3ーメチルー1 **ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合成** 

ノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1 a) 5 - (N-メトキシカルボニルインプロピルアミ H)ーピラゾールの合成

ン (10ml) 溶液に0℃にて水漿化ナトリウム (60% in o 化イソプロピル (170μl, 1.811mmol) を加え、次にヨ il) (70mg, 1.750mmol)を加え30分撹拌した。更に臭 **ウ化ナトリウム (275mg, 1.835mmol) を加えた。次にジ** 有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥 後、滅圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク ロマトグラフィー (ヘキサン-酢散エチル 4:1) にて ミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 <u> | 14 | シアノー3ーメチルー1 | フェニルー(1 H) | </u> ピラゾール (300mg, 1.171mmol) のテトラヒドロフラ メチルホルムアミド (10ml) を加え、室温にて4時間攅 精製し、5- (N-メトキシカルボニルイソプロピルア 枠した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、 **窒素雰囲気下、5-(Nーメトキシカルボニルアミノ)** H) ーピラゾール (185mg, 53.0%) を合成した。

b) 5-インプロピルアミノ-4-シアノ-3-メチル 1H-NMR (CDC13) 7.36-7.51 (5H, m), 4.27 (1 Н. ш), 3.78 (1Н. ш), 2.47 (3Н. ш), 1.21 (3H, d, J=6,6Hz), 0.73 (3H, d, J=6,6Hz)

- 1 - フェニルー(1 H) - ピラゾールの合成

敵エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫  **大浴液(2.9m)のシエチレングリコール(2.0ml) 沿液** 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピ ラゾール (83mg. 0.278mmol) および5N水酸化カリウム を100℃にて3.5時間撹拌した。これを氷ー水に注ぎ、酢 5-(Nーメトキシカルボニルインプロピルアミノ)-

数ナトリウムにて乾燥後、滅圧留去し残渣を得た。 これ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム アミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1 **一酢酸エチル 10:1) にて精製し、5ーイソプロピル** H) ープラゾール (185mg, 53.0%) を合成した。

IH-NMR (CDC13) 7.39-7.56 (5H. m), 4.12 (1 н. ш). 2.33 (3н. s). 1.25 (6н. d. 1=5.9н c) 5 — [3 — (4 — クロロベンゼンスルホニル) — 1

**ーインプロピルーウレイド] ー4ーシアノー3-メチル** 製造例1の方法に偉じて5-イソプロピルアミノ-4-シアノー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾ **ールと4ークロロベンゼンスルホニルインシアナートよ** り、反応を行い、5~{3~(4~クロロベンゼンスル ホニル) ー1ーインプロピルーウレイド] ー4ーシアノ **-3-メチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾールを -1-フェニルー(1H)ーピラゾールの合成** 合成した。 融点 193-195℃

(2ージメチルアミノエチル) ーウレイド] ー4ーシア ノー3-メチバー1~フェニルー(1H)-ピラゾール 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1-東施例59

ミノエチル)アミノ! ー4ーシアノー3ーメチルー1ー a) 5~ (Nーメトキシカルボニルー (2ージメチルア フェニルー (1H) ーピラゾールの合成

3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールを合 ルポニルアミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェ ニルー (1H) ーピラゾール、ジメチルアミノエチルク (2ージメチルアミノエチル) アミノ] ー4ーシアノー **奥施例588) の方法に準じて、5-(N-メトキシカ** ロリド塩酸塩より、5~(N-メトキシカルボニルー

(5H, m), 2.44 (3H, s), 2.42 (2H, m), 2.1 IH-NMR (CDC13) 7.38-7.52 (5H, m). 3.31-3.78

b) 5- (2ージメチルアミノエチルアミノ) -4ーシ アノー3~メチルー1ーフェニルー(1H)~ピラゾー 4 (6H, s)

ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラ ルポニルー (2ージメチルアミノエチル) アミノ) ー4 **ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ー** 奥施例58b) の方法に導じて、5-(Nーメトキシカ ゾールより、5~(2~ジメチルアミノエチルアミノ)

H-MMR (COCI3) 7.36-7.53 (5H. m), 5.26 (1 H, m). 3.51-3.57 (2H, m). 2.51 (2H, m). ピラゾールを合成した。

c) 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1 **– (2ージメチルアミノエチル) ーウレイド] ー4ーツ** 2.32 (3H, s), 2.18 (6H, s)

89

アノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー

エチル) ーウレイド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ー フェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。融点 9 イソシアナートより、反応を行い、5~〔3~〔4~ク (1H) ーピラゾールと4-クロロベンゼンスルホニル ロロベンゼンスルホニル) -1- (2-ジメチルアミノ 製造倒1の方法に導じて5~(2~ジメチルアミノエチ ルアミノ) ー4ーシアノー3-メチルー1ーフェニルー

[0054] 東施剱60

シアノー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾ {2- (4モルホリノ) -エチル} -ウレイド] -4-5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1-ールの合成

ホリノ) -エチル} アミノ] -4-シアノー3-メチル a) 5- [N-メトキシカルポニルー [2- (4-モル **-1-フェニルー(1H)-ピラゾールの合成** 

ル) モルホリン塩酸塩より、 5- [N-メトキシカルポ ニルー [2- (4-モルホリノ) -エチル] アミノ] -4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピ ルポニルアミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェ **<b>東施倒588) の方法に準じて、5-(Nーメトキシカ** ニルー (1H) ーピラゾール、4ー (2ークロロエチ ラゾールを合成した。

b) 5- [2- (4モルホリノ) -エチルアミノ] -4 -2.50 (2Н. m), 2.14 (6Н. s)

(1 Н. т), 2.45 (3 Н. в), 2.35 (4 Н. т), 2.35

н. m), 3.66 (3Н, s), 3.60 (4Н, m), 3.25

IH-NWR (COCI3) 7.39-7.54 (5H, m), 3.81 (1

ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラ ゾールの合成 **実施例58b) の方法に準じて、 5-[N-メトキシカ** 

H) ーピラゾールより、5~ {2~ (4モルホリノ) ー エチルアミノ} ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニ ルボニルー (2- (4-モルホリノ) -エチル) アミ (1) -4-シアノー3-メチル-1-フェニル- (1) ルー (1H) ーピラゾールを合成した。

1H-NMR (CDC13) 7.40-7.55 (5H, m), 5.41 (1 H. m), 3.52-3.59 (6H, m), 2.59 (2H, m), 2.41 (4H, m), 2.33 (3H, s)

**- [2- (4モルホリノ) -エチル] -ウレイド] -4** c) 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1 ーシアノー3~メチル~1~フェニル~(1H)~ピラ

ニルイソシアナートより、反応を行い、5~ [3~ (4 **ークロロベンゼンスルホニル)-1- [2- (4モルホ** 製造倒1の方法に準じて5~ (2~ (4モルホリノ) ~ エチルアミノ] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニ **ルー (1H) ーピラゾールと4ークロロベンゼンスルホ** 

リノ) ーエチル] ーウレイド] ー4ーシアノー3-メチ ルー1ーフェニルー(1H)-ピラゾールを合成した。 製点 143-155℃

35mmol) を加え、次に4ージメチルアミノピリジン (2 有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥 **室温にてジーtertーブチルカルボナート (280μl, 3.2** カルボナート (280μl, 3.235mmol) を加え、1時間機 後、城圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク 0) にて結製し、5 — [ジー (tertープトキシカルボニ ル) ープミノ] ーチーシアノーコーメチルー1ー (1ー ド) ーチーツヤノーコーメチドーコー (1ーメチドポペ ノ] ーチーツアノー3~メチバー1~(1~ベンジドボ 5-アミノー4-シアノー3-メチルー1-(1-ペン (300mg, 1.016mmol) のジクロロメタン (20ml) 裕液に **ベンジデガベラジソー4ーイだ) ー(1H)ーピラゾー** Omg)を加え30分間撹拌した。さらにジーtertーブチル **件した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、** a) 5- (ジー (tertープトキシカルボニル) ーアミ **ジルげペリジン-4-イル)-(1H)-ピレゾール** ロマトグラフィー (メタノールークロロホルム 10:9 ペリジソー4ーイル) - (1H) - ピラゾードの合成 51 (3) (4)クロロベンガンメデギリル) ウフイ リジンー4ーイル) – (1H) ーピラゾールの合成 ル (500mg, 定量的)を合成した。

**ーシアノーコーメヤデーュー (ユーベソジドがペリジソ** (2H, s), 2.19 -2.33 (2H, m), 2.01-2.12 (2 b) 5- (N-tertーブトキシカルボニルアミノ) -4 IH-NMR (COCI3) 7.22-7.35 (5H. m), 3.81 (1 H, m), 3.53 (2H, s), 3.00 (2H, m), 2.36 Н, ш), 1.75 (2Н, ш), 1.45 (18Н, s) - 4 - イル) - (1 H) - ピラゾールの合成

**ルアペリジソー4-イル)-(1H)-ピサゾール(29 沙ソー4ーイラ) — (1 H) ーパレンーラ (384mg, 0.7** した。これに水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機 後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク アミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ー (1ーペンジ **ーキーシアノー3ーメチルー1ー(1ーベンジルピペリ 一ル (20ml) 溶液を室温にて4時間撹拌した。冷却後、1** N塩酸を加え、pH 7 とした後にエタノールを減圧留去 0) にて格製し、5 — (N—tertープトキシカルボニル 75mmol) . IN水酸化カリウム水溶液 (3.0ml) のエタノ 層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥 ロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 10:9 5- [ジー (tertープトキシカルボニル) ーアミノ]

H, brs) . 3.97 (1 H,m) , 3.54 (2H, s) , 3.01 IH-NMR (CDCI3) 7.21-7.35 (5H, m), 6.36 (1 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.03-2.30 (4H, т), 1.84 (2Н, т), 1.51 (9Н, s) Omg. 94.6%) を得た。

c) 5- (N-tertーブトキシカルボニルアミノ) -4 ーシアノー3ーメチルー1ー(ピベリジンー4ーイル) - (1H) -ピラゾールの合成

ラフィー (メタノールークロロホルム 10:90) にて精 **サノーコーメチドーコー(コーベンジドげペリジソー4** (60.0mg, 0.951mmol) のエタノール(10ml)始後を4耶 間加熱還流した。冷却後、セライトを用い濾過し、減圧 留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグ ル) — (1H) —ピラゾール (73mg. 定量的) を合成し 数し、5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シ ーイル) - (1H) -ピラゾール (95ng, 0.240mnol) 10%(ラジウムー技器 (2.0mg), ぎ数アンモニウム **4ーシアノー3ーメチルー1ー(げペリジソー4ーイ** 

IH-NMR (CDCI3) 4.32 (81H, m), 3.29-3.35 (2 Н. ш), 2.83—2.93 (2Н, ш), 2.30 (3Н, в) 1.93-2.26 (4H, m)

**ーシアノー3ーメチドー1ー(1ーメチドボベンジソー** 5 - (N-tertーブトキシカルボニルアミノ) -4-シ d) 5- (N-tertープトキシカルボニルアミノ) -4 4ーイル) — (1H) ーピラゾールの台紋

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールーク 1 — (1 — メチルピペリジン — 4 — イル) — (1 H) — (1H) ーピラゾール (90mg, 0.295mmol), ヨードメ ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これを トキシカルボニルアミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー **ロロホルム 5:95) にて格製し、5ー (Nーtertーブ** 1.592mmol) のジメチルホルムアミド (5.0ml) 溶液を 室温にて3時間撹拌した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エ チルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、 硫酸 アノー3ーメチルー1ー (ピペリジンー4ーイル) ー タン (25μ1, 0.402mmol), 炭酸カリウム (220mg. ピラゾール (19mg, 20.2%) を合成した。

e) 5-アミノー4-シアノ-3-メチル-1-(1-IR (KBr.) 3320, 2976, 2229, 1724, 1582, 1457, 1370, 1277, 1255, 1160cm-1

メチルピペリジンー4ーイル) - (1H) ーピラゾール 5 - (N-tertープトキシカルボニルアミノ) -4ーシ

イブ) — (1 H) ープレゾード (17mg, 0.0532mmol) の **タンスルホン酸 (200 μ l) を加え、2時間撹拌した。反** 洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得 アミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(1ーメチルピ アノー3ーメチルー1ー(1ーメチルピペリジンー4ー 加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて **ツクロロメタン(2. 9m) 浴泳に0°Cにてトリフルオロメ 応液を減圧留去し、残渣を得た。これにアンモニア水を** た。これを類層分取クロマトグラフィー(シリカゲル、 メタノールークロロホルム 10:90) にて特製し、5-

ようシントー4ーイラ) - (11) - ピルンーラ (6. 皆 g. 48.2%) を合成した。

(2H, m), 2.32 (3H, s), 2.23 (3H, s9, 2.03-2.25 (4H, IH-NMR (CDCI 3) 4.23 (2H, brs). 3.74 (1H, m). 2.99 m), 1.83-1.89 (2H, m) f) 5 - [3 - (4 - クロロベンガンスパポロル) ウフ イド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ー (1ーメチルビ 製造例1の方法に導じて5-アミノー4-シアノー3-(1H) ーピラゾールと4-クロロベンゼンスルホニル インシアナートより、反応を行い、5-(3-(4-ク ロロベンガンスルギニル) ケワイド) ー4ーシアノー3 **ーメチバー1ー(1ーメチルポペリジソー4ーイバ)ー** ベリジンー4ーイル) - (1H) -ピラゾールの合成 メチルー1ー(1-メチルげんリジン-4-イル)-(1H) ーピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3468, 2236, 1686, 1637, 1258, 1210, 114 4, 804, 725, 632cm-1

[0056]実施例62

ド] ー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾー 5-{3-(4-クロロベンボンスドギード) ひフイ ルのナトリウム塩の合成

**政協倒44の方法に導じた5~〔3~(4~クロロベン** ゼンスルホニル) ウレイド} ー3ーメチルー1ーフェニ ルー (1H) ーピラゾールより5ー [3一 (4ークロロ **ベンゼンスルホニル) ウレイド】 ー3ーメチルー1ーフ** IR (KBr.) 3419, 1622, 1539, 1502, 1478, 1365, 128 8, 1137, 1088, 1070, 1013, 826, 755, 643, 622сm-1 ェニルー(1H)ーピラゾールのナトリウム塩を得た。 実施例63

ド} -4-シアノー3-メチルー1- (2-tertーブト キシカルボニルオキシエチル)- (1H)-ピラゾー 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ ルの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(2tertープトキシカルボニルオキシエチル)- (1H) - ピラゾールの合成

ル) ー5~アミノー (1H) ーピラゾール [J. Hetero 有機層を飽和食塩水にて洗浄、磁酸ナトリウムにて乾燥 13.678mmol). ジーtertープチルカルボナート (3.8 ヒドロフラン(90ml) の混合溶液中、盆温にて7時間投 cycl. Chem., 1199, 12, (1975) より公知] (2.273g. Del, 16.540mmol) を沙クロロメタン (10ml) ートトウ **枠した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、** 後、滅圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク 1 — (2-tert-ブトキシカルボニルオキシエチル) -ロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 3:97) にて精製し、5-アミノー4ーシアノー3-メチルー 4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーヒドロキシエチ (1H) ーピラゾール (947mg, 25.9%) を辞た。

H-NUR(DUSO-d6) 6.54 (2H, brs). 4.23 (2H, t, J=

5

5.3Hz), 4.06 (2H, t, J=5.3Hz), 2.05 (3H, s), 1.39

) 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] - 4-シアノー3-メデルー1- (2-tertープトキシカルボニルオキシエチル) - (1H) -ピラソーの4-8

製造碗1の方法に降じて5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーtertーブトキシカルボニルオキシエチル)ー (1H)ーピラゾールと4ークロロベンゼンスルホニルイソシアナートより反応を行い、5-(3-(4ークロロベンゼンスルホニル)ウレイド ー 4ー・シアノー3 - メチルー1ー(2-tertーブトキシカルボニルオキシエチル)ー(1H)ーピラゾールを合成した。最点 144-146℃

[0057] 実施例64

5~(3~(4~クロロベンゼンスルホニル)ウレイド) -4-シアノ-3-メチル-1~(2-ヒドロキシエチル)-(1H)-ピラゾールの合成

5— {3— (4—クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] —4—シアノー3—メチルー1— (2ーtertーブトキンカルボニルオキシエチル) — (1H) —ピラゾール(Ghre O.1d/Amanl) および(N水酸ポナトリウム水滋溶

(69mg, 0.142mmol) および11小水砂化ナトリウム水溶液 (2.0ml) のエタノール (5.0ml) 沿液を室温にて3.0時 同様なした。 治却後、11地位酸を加え、pH 7とした後に エタノールを凝圧留去した。 これに水を加え、静憩エチルにて抽出した。 有協魔を飽む食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。 これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロロベンゼンスルホニル) ウレイド | ユ4ーシアノー3ーメチルー1 (2-ヒドロキシエチル) ー (1H) ーピラゾール (32mg, 58.7k) を得た。

IR (KBr.) 3401, 2925, 2853, 2231, 1736, 1618, 157 2, 1478, 1260, 1146, 1088, 1014, 756, 628cm-1

英施例65

5 - [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) ウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1 - フェニルー (1 H) - ピラゾールの合成の 5 - [N - メトキシカルボニルー (2 - メトキシエチル) アミノ] - 4 - シアノー3 - メチルー1 - フェニルー (1 H) - ピラゾールの合成

突旋例58) 方法に違じて5~(N-メトキシカルボニルアミノ)~4~シアノ~3~メチル~1~フェール (1 H)~ビラゾール、クロロエチルメチルエーデルより反応を行い、5~(N-メトキシカルボニル~(2 -メトキシエチル)アミノ)~4~シアノ~3~メチル~1~フェニル~(1 H)~ビラゾールを合成した。H-NMR 7.38~7.51(5H,m)、3.30~3.90(7H, m)、3.25

(3H, s), 2.44 (3H, s) b) 5- (2-メトキシエチルアミノ) -4-シアノー

3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合

與施例58) 方法に準じて5- N-メトキシカルボニルー(2-メトキシエチル)アミノ」-4ーシアノー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾールより5-(2-メトキシエチルアミノ)-4-シアノ-3-メチル-1-フェニルー(1H)-ピラゾールを台成し

IH—NIMR (CDCI3) 7.38—7.54 (5H, m), 4.76 (1H, m), 3.68 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.33 (3H, s)

(a) 5- (3-(4-クロロペンゼンスルホニル)-1
 (2-メトキシエチル)ウレイド]-4-シアノー3ーメチル-1-フェニルー(1H)ーピラゾールの台版銀過の1の方法に単じて5-(2-メトキシエチルアミノ)-4-シアノー3ーメチル-1-フェニルー(1H)ーピラゾールと4クロロペンゼンスルホニルインツアナートより反応を行い、5-(3-(4-クロロペンゼンスルホニル)-1-(2-メトキシエチル)ウレイド]-4-シアノー3ーメチル-1-フェニルー(1H)ーピラゾールを台成した。

IR (KBr) 3436, 2930, 2232, 1587, 1380, 1310, 126 3, 1137, 1089, 754, 632cm-1

[0058] 実施例66

5- [3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド] -4-ンフノ-3-メチル-1-ビニルー(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノー4ーシアノー3-メチルー1-(2-メタンスルホニルオキシエチル)- (1H)-ピラゾ 5 ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーヒドロキンエチル)ー (1 H) ーピラゾール [J. Heteroo vcl. Chem. 1199, 12, (1975) より公知] (2.210g, 13.299mmol), 塩化メタンスルボニル (1.30ml, 16.796mnol), 上リエチルアミン (4.0ml, 28.698mmol) をジクロロメタン (10ml) 一千トラビドロフラン (90ml) 混合溶液中、盆温にて11時間接件した。これを米一次に注ぐ、静砂エチルにて抽出し、有機のを飽み負地水にて洗涤、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残道を将た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール・クロロホルム 3:97) にて精製し、5ーアミノールーグフロボルム 3:97) にて精製し、5ーアミノー・フェンディー(11 H) ーピラゾール (1.097)

g. 33.8%) を合成した。 IH-NWR (DMSO-d6) 6.61 (2H, brs), 4.43 (2H, t, J=5.3Hz), 4.16 (2H, t, J=5.3Hz), 3.09 (3 H, s), 2.08 (3H, s)

b) 5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-ピニル -(1H)-ピラゾールの合成 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーメタ

ンスルホニルオキシエチル) — (114) —ピラゾール ド | -4ーシア(523mg, 2.141mmol) . 1、8ージアザピシクロ [5. チル) — (1144.00 m) . 1、8ージアザピシクロ [5. チル) — (1147.00 でトラヒドフラン (20ml) 海液を16時間が整題項し メトキシエチルた。冷却後、米一米に注ぎ、幹酸エチルにて抽出し、有 5ーアミノー4 後、減圧留去し境道を得た。これをシリカグルカラムク (189mg, 0.774.00 mマトグラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 4:1) g. 3.887mmol) にて精製し、5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1 て6時間渡井し1ービニルー (114) ーピラゾール (73mg, 23.0%)を合 た。これを許額はた。

1H-NNR (GDC13) 6.71 (1 H, dd, \_=8.9, 15.5 H 2) 5.60 (1 H, dd, \_=1.0, 15.5 Hz) , 4.98 (1 H, dd, \_=1.0, 8.9 Hz) , 4.64 (2 H, brs) , 2.28 (3 H, s)

c) 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウフイド] -4-シアノ-3-メチル-1-ビニルー(1m)-ピラゾールの合成

【0059】 奥箔例67551(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ5-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド】 -4-シアノ-3-メチル-1-エチル-(1H)-ピラゾールの台成

a) 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーエチルー(1H) - ピラゾールの合成

5) 5) 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] -4-シアノー3-メチルー1-エチルー (1H) -ピラゾールの合成H) -ビラゾールの合成 数値的1の方法に毎じて5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーエチルー(1H)ーピラゾールと4クロロペンゼンスルホニルインシアナートより反応を行い5ー(3ー(4ークロロペンゼンスルホニル)ウレイド)ー4ーシアノー3ーメチルー1ーエチルー(1H)ーピラゾールを合成した。融点 247-250℃

5- [3- (4-クロロベンガンスパポール) ひフイ

ド} ー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2-メトキシエチル)—(1H) -ピラゾールの合成

a) 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーメトキシエチル)ー (1H)ーピラゾールの合成 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーメランスルホニルオキシエチル)ー (1H)ーピラゾール (189mg, 0,714mmol)、ナトリウムメトキシド (210mg, 3,887mmol) のメタノール (5,0ml) 海液を超記にて6時間操作した。メタノールを城圧留去し残道を得た。これを酢酸エチルにて抽出し、有磁層を約れ強強がに、これを酢酸エチルにて抽出し、有磁層を約れ強強がにて洗浄、電積サトリウムにて低機後、減圧留去し残差

||H-NUR(COC13) 4,85 (2H, brs). 4,08 (2H, m). 3,68 (2H, m). 3,37 (3H, s). 2,23 (3H, s) (2H, m). 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] -4-シアノー3-メチルー1- (2-メトキシイド)

イド | -4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーメトキシエチル) - (1H) -ピラゾールの台版 数油回1の方法に毎じて5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーメトキシエチル) - (1H) -ピラゾールと4ークロロペンゼンスルボニルインシアナートより反応を行い、5 - [3 - (4ークロロペンゼンスルボニル) ウレイド | -4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーメトキシエチル) - (1H) -ピラゾールを合成した。翻点 196-199℃

東施房69

5 — (3 — (2 — ナフチルスルホニル) ウレイド] ー3 ーメチルー1 — フェニルー (1 H) ーピラゾールの台版 製造例 1 の方法に偉じて 5 — アミノー 3 ーメチルー 1 — フェニルー (1 H ーピラゾール[J. Org. Chem. 6155, 58. (1993) より公知] と 2 — ナフチルスルホニルイ ソシアナート [DE[289526より公知] より合成を行い、 5 — [3 — (2 — ナフチルスルホニル) ウレイド] ー3 ーメチルー1 — フェニルー (1 H) ーピラゾールを台庭 IR (KBr) 3430, 1602, 1541, 1501, 1385, 1301, 124 2, 1122, 771, 694cm-1

[0060] 東結例70

50-03 Xason 70 5- (3- (4-エチルベンゼンスルホニル) ウレイド] -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラゾ

数徴徴1の方法に導じて5ーアミノー3ーメチルー1ーフェニルー(1 H) - ピラゾール[J. Org. Ghem. 615 5. 58. (1993) より公粒] と4ーエチルベンゼンスルホニルインシアナート [DE1289526より公粒] より合成・を行い、5- [3-(4-エチルベンゼンスルホニル)ウレイド] - 3 - メチルー1 - フェニルー(1 H) - ピ

ラゾールを合成した。

IR (KBr) 3537, 1732, 1564, 1503, 1468, 1334, 115 4, 1090, 1026, 922, 752, 658cm-1

奥施例71

3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合 5-(3-メチルスルホニルウレイド)-4-シアノ-

a) メタンスルホンアミドのナトリウム塩の合成

IR (KBr) 3440, 1652, 1352, 1318, 1213, 1136, 996cm **実施例57b) の方法に準じてメタンスルホンアミドよ** り、メタンスルホンアミドのナトリウム塩を合成した。

ノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール b) 5- (3-メチルスルホニルウレイド) -4-シア

ーシアノー3-メチルー1-フェニルー (1H) ーピラ 3mg, 1.260mmol) 、メタンスルホンアミドのナトリウム ルム層を分離し、これを飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナト リウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリ カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムー酢酸 て辞数し、5~(3~メチルスルホニルウレイド)~4 3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(32 **フランを減圧留去し、残渣を得た。これにクロロホルム** エチル4:1- メタノールークロロホルム 10:90) に 塩 (738mg, 6.302mmol) のテトラヒドロフラン (20m 1) 溶液を9時間加熱遠流した。冷却後、テトラヒドロ を加え、続いてIN塩酸を加え、pH3とした。クロロホ 5-(N-メトキシカルポニルアミノ)-4-シアノ-ゾール (35mg, 8.7%) を得た。

IR (KBr) 3436, 2232, 1611, 1501, 1312, 1252, 114 6, 1114, 968, 768, 696cm-1

東施例72

イド} ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾ 5- (3- (4-インブチルベンゼンスルホニル) ウレ

製造例1の方法に準じて5-アミノ-3-メチル-1-5, 58. (1993) より公섪] と4ーインプチルペンゼン 合成を行い、5- [3- (4-インブチルベンゼンスル ホニル) ウレイド) ー3ーメチルー1ーフェニルー (1 フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 スルホニルイソシアナート [DE1289526より公知] より H)ーピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3536, 2958, 1734, 1598, 1564, 1502, 146 7, 1334, 1154, 1090, 1027, 921, 754, 691cm-1

ド) ー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ージメチルア a) 5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(2-ジメチルアミノエチル) ー (1H) ーピラゾールの合 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ ミノエチル) — (1H) ーピラゾールの合成

液を氷ー水に注ぎ、これを酢酸エチルにて抽出し、有機 斌圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマ 5) にて格製し、5ーアミノー4ーシアノー3ーメチル 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーメタ ら室温まで徐々に昇温しながら10.5時間撹拌した。反応 (1.273g, 5.211mmol), 50%ジメチルアミン水溶液 (3. Dm I)のジメチルホルムアミド (30ml) 沿液を0°Cか トグラフィー (メタノールークロロホルム 3:97→ 5:9 層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、 **−1−(2−ジメチルアミノエチル)− (1H)−ピ** ンスルホニルオキシェチル) - (1H) -ピラゾール

IH-NMR (CDCI3) 5.90 (2H. brs), 3.97 (2H, m), 2.61 ラゾール (528mg, 52.4%) を合成した。

b) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレ イド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ージメチル アミノエチル) - (1H) -ピラゾールの合成 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.16 (3H, s)

ナートより合成を行い、5~(3~(4~クロロベンゼ 製造例 1 の方法に準じて 5 一アミノー 4 一シアノー 3 一 **- ポージードと 4 - クロロベンガンメ 5 キードインシア** ンスルホニル) ウレイド] ー4ーシアノー3ーメチルー 1 — (2ージメチルアミノエチル) — (1H) —ピラゾ メチルー1ー (2ージメチルアミノエチル) ー (1H)

R (KBr) 3388, 2227, 1634, 1572, 1478, 1258, 1145. ールを合成した。 087, 1014cm-1

[0061] 実施例74

ド] ー3-メチルー1ーシクロヘキシルー(1H)ーピ 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホール) ウフイ ラゾールの合成

cl. Chem., 523, 12, (1975) より公知]と4ークロロ 製造例1の方法に準じて5-アミノ-3-メチル-1-シクロヘキシルー (1H)ーピラゾール[J. Heterocy **ペンガンス ボボー アインシアナート ポリ ロー (3 ー (4 - クロロベンガンスドギニア) セフイド】 - 3 - メチラ** -1-シクロヘキシル-(1H)-ピラゾールを合成し た。融点 300℃以上

51 (3 – (4 – メトキシカアボーアベンガンスドホー ル) ウレイド] ー3-メチルー1-フェニルー(1H) - ピラゾールの合成

m. 6155, 58, (1993) より公知]と4ーメトキシカルボ ニルベンゼンスルホニルインシアナートより5~ (3~ (4ーメトキツカルボニアベンガンスルギニア) ウフイ ド] ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー 製造倒1の方法に準じて5ーアミノー3ーメチルー1-シクロヘキシルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Che ルを合成した。 融点 154-156℃

ド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾー 5- (3- (2-クロロベンゼンスルホニル) ウフイ ルの合成

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 5, 58, (1993) より公知]と2ークロロベンゼンスル ホニルイソシアナートよりちー (3ー (2ークロロベン ガンスルホコル) ウレイド) ー3ーメチルー1ーフェニ ルー (1H) ーピラゾールを合成した。融点 110-製造例1の方法に準じて5ーアミノー3-メチルー1-

東施例ファ

1 3 ပိုင

ヒ] ー3-メチバー1-シクロヘキシバー(1H)-ピ 5-(3-(2-クロロベンボンスドギール) セフイ ラゾールの合成

シクロヘキシルー (1H) ーピラゾール[J. Heterocy **| しかロロベンゼンスルホニル) ウレイド] | 13 | メチル** 製造例1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1cl. Chem., 523, 12, (1975) より公知]と2ークロロ **ペンガンスルボニガインシアナートポリ5ー (3 - (2 ー1ーシクロヘキシルー(1H)ーピラゾールを合成し** た。融点 187-189℃

イド] ー3-メチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾ 5- (3- (4-n-ブチルペンゼンスルホニル) ウレ

実施例78

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 製造例1の方法に準じて5ーアミノー3-メチルー1-5, 58, (1993) ., 523, 12, (1975) より公知]と4 リ5- [3- (4-n-ブチルペンゼンスルホニル) ウ レイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラ -n-ブチラベンベンゼンスラボニガインシアナートポ ゾールを合成した。融点 100-103℃

イド} ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾ 5-{3-(4-カルボキシベンゼンスルホール) ウフ [0062] 東施例79 ールの合成

3ーメチルー1ーフェニルー5ー(3-(4ーメトキシ 後、減圧乾燥し、5- |3- (4-カルボキシベンゼン ム水溶液 (5:0ml) のメタノール (10ml) 溶液を0℃か ーピラゾール (103mg, 0.249mmol), 5N木製化カリウ え、pH 3とした。析出した結晶を違取し、水にて洗浄 スルホニル) ウレイド} ー3-メチルー1ーフェニルー 134 **セラボーラベンカンメラギーラ) セフィド] - (1H)** ら室温まで徐々に昇温しながら2時間撹拌した。メタノ 一ルを減圧留去し、これにより得た水溶液を1N塩酸加 IR (KBr.) 3068, 1704, 1600, 1560, 1503, 1404, (1H) ーピラゾール (56mg, 56.3%) を得た。 3, 1262, 1168, 1090, 764, 695, 614cm-1 5- [3- (ペンジルスルホニル) ウレイド) -3-メ

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 ド} ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー 製造例1の方法にゆじて5-アミノー3-メチルー1-シアナート[J. Org. Chem., 1597, 39, (1974) より 5, 58, (1993) より公知]とベンジルスルホニルイン 公包]より5~ (3~ (ペンジドストボード) ウフイ チルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾールの合成 ルを合成した。融点 163-165℃

ド] -3-メチル-1-フェニルー (1H) -ピラゾー 51 (3) (4)メトキツペンガンスドボルド) ひフイ

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 ンスルホニルイソシアナート[DE1289526 より公知]より 製造例1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1-5- (3- (4-メトキツベンゼンスルホニル) ウレイ ド] ー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾー 5, 58, (1993) より公知]と4-メトキシベンベンゼ ルを合成した。 融点 110-113°C 5- [3- (4- (げペリジソー1ーカルボニル) ーベ ンゼンスルホニル] ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェ ニルー (1H) ーピラゾールの合成

ール (102mg, 0.255mmol)、ピペリジン (60μ1,0.607m 3ーメチルー1ーフェニルー5ー {3ー (4ーカルボキ **シベンゼンスルキニル) ウレイド] – (1H) ーピラゾ** 101) 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチ の混合溶液中、0℃から徐々に窒温まで昇温しながら一 晩撹拌した。反応液を減圧留去し残渣を得た。これをシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロ ロホルム 3:97) にて特数し、5ー [3ー [4一(ピペ **リジソー1ーカルボール) ーベンボンスルボール クフ** イド] ー3-メチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾ **ルホルムアミド (10ml) ーテトラヒドロフラン (10ml)** ルカルボジイミド塩酸塩 (60mg, 0.313mmol) をジメチ ール (30mg, 25.2%) を待た。

IR (KBr) 2941, 1635, 1500, 1446, 1339, 1274, 116 4, 758, 676, 603cm-1

更施例83

5-(3-(4-ヒドロキシメチルーベンゼンスルホー 17) ウレイド} ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールの合成

Omg), 0.527mmol)のテトラヒドロフラン鬱過液 (2.0m 51 [3- (4-メトキシカルボリルベンゼンスルホー -ピラゾール (117mg, 0.282mmol) のテトラヒドロフ ラン溶液 (2. Gel) を水紫化リチウムアルミニウム (20. )に0℃にて満下した。氷一水浴を取り除き徐々に室 **温まで昇温しながら、2時間撹拌した。反応液にテトラ** ル) ウレイド} - (3-メチル-1-フェニル-1H) ヒドロフランー水 (1:1) を滴下し、折出物を濾過する (174)

ċ

ことにより除去し、遠液を減圧留去し残渣を得た。これ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールー クロロホルム 3:97) にて精製し、5 - (3 - (4 - ヒ ドロキツメチバーベンガンスドボード) ウフイド) ー3 **ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(92m** 8,84.4%)を得た。

IR (KBr.) 3437, 3079, 1600, 1565, 1501, 1382, 1340, 1163, 1095, 1048, 925, 757, 684cm-1

[0063] 東脑例84

5- (3- (4-カルバモイルーペンゼンスルホニル) ウレイド) -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラゾールの台段

タノード (10ml) 逆液やオートクワーブ中70°Cにて18 政督クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノールーク ルベモイルーベンゼンスルホニル) ウレイド) ー3ーメ 51 (3) (4)メトキシカルボニアベンガンスプホー 時間加熱した。反応液を減圧留去し残渣を得た。これを チルー1ーフェニルー (1H)ーピラゾール (82mg, ロロホルム 10:90) にて格数し、5- [3- (4-カ ル) ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) **-ピラゾール (130mg, 0.314mmol) のアンモニアーメ** 77.0%) を合成した。

IR (KBr) 3460, 1680, 1610, 1558, 1503, 1407, 1380 1345, 1170, 764, 677cm-1

### 英施例85

5- [3- (4-n-ブチルカルバモイルーベンゼンス ルホニル) ウワイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールの合成

5- (3- (4-カルボキシベンゼンスルホニル) ウレ ンスルホニル) ウフイド) ー3ーメチルー1ーフェニル **政施例82の方法に導じて3ーメチルー1ーフェニルー** り、5-{3-(4-n-ブチルカルパモイルーベンゼ イド) - (1H) -ピラゾール、nープチルアミンよ

IR (KBr.) 3352, 2930, 1643, 1558, 1502, 1453, 1340, 1171, 1092, 1026, 762, 694, 673, 614cm-1 - (1H) -ピラゾールを合成した。

### 東施例86

ド) ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー 5- [3- (3-メチルペンゼンスルホニル) ウレイ

特開昭63-258846の方法またはそれに準じて3 例1の方法に導じて5- [3- (3-メチルペンゼンス 58. (1993) より公知] より3ーメチルペンゼンス ルホニルイソシアナートを合成し、これと5ーアミノー **3-メチル-1-フェニル- (1H)-ピラゾール[J.** ーメチルベンゼンスルホンアミド[J. Org. Chem., 702 Org. Chem., 6155, 58, (1993) より公知]より製造 **ルホニル) ウワイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー** (1H) ーパラゾールを合成した。

IR (KBr.) 3332, 1729, 1631, 1598, 1540, 1501, 138

5, 1349, 1279, 1237, 1137, 1100, 912, 758, 699, 63

### 奥施例87

イド} ー3-メチルー1ーフェニルー(1H)-ピラゾ 5- (3- (4-t-ブチルベンゼンスルホニル) ウレ ールの合成

**ラベンゼンスルホニルインシアナートを合成し、これと ーンチラくンガンメラギニラ) セフイド】 ー岛ーメチラ** 特開昭63-258846の方法またはそれに準じて4 しょしづチルベンゼンスルホンアミドより4~t~ブチ IR (KBr) 3523, 2964, 1733, 1597, 1564, 1503, 147 ピラゾール[J. Org. Chem., 6155, 58, (1993) より 5ーアミノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H)ー 公知]より製造例1の方法に導じて5ー [3一 (4ーt - 1 - フェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。 7, 1333, 1147, 1112, 571 cm-1

## 東施例88

ド) ー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾー 5- [3- (3-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ アの合成

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 3) より公包]より5~ [3~ (3~クロロペンゼンスル ホニル) ウレイド} ー3ーメチルー1ーフェニルー (1 製造倒1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1-5, 58, (1993)より公知]と3-クロロベンゼンスルホ ニルイソシアナート[J. Org. Chem., 7022, 58, (199 IR (KBr) 3342, 1601, 1542, 1501, 1300, 1143, 592cm H)ーピラゾールを合成した。

# [0064] 実施例89

5-{3-(チオフェン-2-イル-スルホニル)ウレ イド] ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラン ールの合成

5. 58. (1993) より公知]とチオフェンー2ーイルース イルースルホニル) ウレイド} ー3ーメチルー1ーフェ 製造例1の方法に増じて5~アミノー3~メチルー1~ フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 (1993) より公知]より5- (3- (チオフェン-2-ルホニルインシアナート[J. Org. Chem., 7022, 58. ニルー(1H)-ピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3424, 1601, 1542, 1501, 1299, 1132, 593cm

### 東施例90

ド) ー4ーシアノー3ーエトキシカルボールメチルー1 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ **ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合成** 

ピラゾール [ J. Am. Chem. Soc., 2456, 81, (1959) よ 製造例1の方法に準じて5-アミノ-4-シアノ-3-り公知] と4 ークロロベンゼンスルホニルインシアナー エトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ー

**、より、反応を行い、5-(3-(4-クロロベンゼン** スルホニル) ウレイド] ー4ーシアノー3ーエトキシカ **ルボニルメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール** を合成した。

チル) ー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成し

R (KBr) 3416, 2234, 1737, 1611, 1505, 1396, 1265, 1148, 1077, 758, 630cm-1

### 英施例9 1

ド] ー4ーシアノー3ーカルボキシメチルー1ーフェニ 5- [3-(4-クロロベンガンスドギード) ひフイ ルー(1m) ーピラゾールの合成

**東脑倒35の方法に準じて、5-{3-(4-クロロベ ンゼンスルホニル)ウレイド} ー4ーシアノー3ーエト** キシカルボニルメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラ **ル)ウレイド)-4-シアノ-3-カルボキシメチル-**IR (KBr.) 3272, 2237, 1726, 1596, 1502, 1159, 1092, ゾールより5~(3~(4~クロロベンゼンスルホニ 1 - フェニルー(1 H) - ピラゾールを合成した。

### 東施例92

**実施例83の方法に準じて、5-{3-(4-クロロベ ソガンスラギリラ) セフイド] ー4ーシアノー3ーHト** キシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラ ド] ー4ーシアノー3ー (2ーヒドロキシエチル) ー1 ゾールよりちー (3 – (4 – クロロベンゼンスルホニ ちー (3 – (4 – クロロベンガンスルキール) ケフイ **-フェニルー(1H)-ピラゾールの合成** 

5 — (3 — (4 — r — プロガラベンボンスドキログ) ウ レイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラ 特別昭63-258846の方法またはそれに準じて4 **ペンゼンスルホニルインシアナートを合成し、これとら -アミノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラ** ゾール[J. Org. Chem., 6155, 58, (1993) より公知] より製造倒1の方法に導じて5- [3-(4-n-ブロ アルベンガンスルホニル) ウフイド) ー3ーメチルー1 [0065] 上配実施例および製造例は以下の数のとお IR (KBr.) 3380, 3280, 2362, 1507, 1350, 1326, 1161, - n — プロピルペンゼンスルホンアミド [Bioorg. Che m. 387, 22, (1994)より公知] より4ーnープロピル IR (KBr.) 2961, 1732, 1599, 1556, 1502, 1458, 1384, ーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。 1132, 806, 768, 680, 595, 490cm-1 ノールの合成 東施例93 [467] y 788.

## 【聚129】

2

ル) ウレイド] -4-シアノ-3- (2-ヒドロキシエ

	F.	п44 в-	н. Ръ- Ме	トリウム塩
l	#.	H. H.	Hi	製造例化合物1のナトリウム塩
ı	4-Mc-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Pb-	49
	<b>-</b>	*	6	4

[我130]

[0066]

[468]

÷ Ħ

[4E 6 9]

[0067]

	æ	¥	Ţ.	Ħ.	Ħ	Ħ.	m.	Ħ	Ä	F	Ħ	Ħ	¥	F,	Ŧ.	Ħ	Ŧ	Ħ.	÷
	R	7	2-pyridyl-	Me-	Cyclohexyl-	8	4-NOy-Ph-	4-NH <sub>z</sub> -Ph-	4-AcNH-Pb-	4-Me-Pb-	4C;P	4-Br-Pb	-8	Q T	PbCH <sub>T</sub>	ÇT≥	2-NO <sub>2</sub> -Pb-	2-NH <sub>2</sub> -Pb-	2-Me-Pb-
[费131]	ъ.	Ş	ģ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş
2	R3	Ŧ	Ħ,	Ħ	Ħ.	÷	÷	Ħ	Ħ.	Ħ	Ħ.	÷	Ħ.	Ħ	H-	Ä	Ė		Ħ.
	æ	Ħ	Ŧ.	Ħ	Ħ	H.	Ħ	Ħ	Ħ.	Ħ,	Ħ	÷	Ħ.	Ħ	Ħ	Ŧ	Ħ	Ħ	Ħ,
N-N-S-0 N-S-B-B-1	, E	ź	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4.Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Mc-Ph	4-Me-Pb-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4.Me.Pb.	4-Me-Ph-	4-Mo-Ph-	4-Me-Pb-	4-Mo-Ph	4-Me-Pb.	4-Me-Ph-
N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	実施例	-	2	60	4	ks	•	1	80	6	10	n	12	13	4	22	16	17	

								•							7.	ă,	R	-СВ,СО,Н	H-	Me	ជំ	Me,N(CB)	÷	Ħ	Ė	Ė				÷	Ä	Ħ.	Me-
ž	Ħ.	Ħ.	<b>#</b>	÷	÷	Ħ.	Μę	Ä	ន់	ם	å	ģ	Ė	Ė	CH,CN	CII,CO,E	μş	Ė	Ė	ė	Ė	Ė	Ė	ė	Ė	Ė	7年	女	<b>4</b>	Ė	Ė	Ė	È
Z.	ZG.Pb	Ė	Cycloheryl	ŧ	Ė	ė	Ė	ė	Ė	ė	ė	ė	Ė	Ė	ė	Ė	<b>"</b>	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	¢	実施例化合物25のナトリウム塩	実始例化合物4のナトリウム塩	Ş	Ş	Ħ.	<b>¤</b>
· **	Ş	Ş	Ş	Ħ	·co,Et	-сон	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ξ	Ş	Ş	Ş	Ş	R³	н.	#	<b>F</b>	#	Ħ.	<b>F</b>	÷	Ħ	Ħ.	実施例化合物37のナトリ	七合物250	<b>七合物40</b>	Ħ.	<b>.</b>	Ħ.	Ħ
E.	Ħ	Ë	H	×.	¥	Ħ	Ħ.	Ħ.	Ė	Ħ	Ŧ	Ħ	Ħ	Ħ	÷	Ħ.	R3	Ħ	Ħ	Ħ.	Ħ	Ħ.	Ħ	ŗ.	Ħ	Ħ.	突筋倒	東格四	東紹定	¥	Ħ	Ŧ	Ħ
R¹ R³	4-Me-PhH	2-Me-Ph- ·H	2-Me-PhH	2-Mc-PbB	4-Me-Ph-	4-Me-PhH	4-Me-PhH	2-Mc-Ph. ·H	4-Me-Ph-	2-Me-PbH	4-Me-PhH	2-Me-PhH	+Me-PhH	2-Me-PbH	4-Me-PbII	4-Me-PhH	, a	4-Me-Pb-	40.P	4-CI-Ph-	4-CI-Ph	4-CI-Ph	4-NO <sub>2</sub> -Ph-	4-NH <sub>3</sub> -Pb-	4-Me-Ph-	4-CI-Ph				4-Pr-Pb	4-Pr-Pb	4C.P	42
與結金	19	20 27	7 17	2	я 4	2	25 4	26 2.	4	78	29	2	31 4	32 2	33	\$	実格例	35	36	33	88	33	4	41	.4	43	4	2	46	4	84	64	99

[费133]

[数132]

 Hone
 Me

 H
 Ph
 Me

 CM
 Ph
 Me

 H
 Ph
 Me

 H
 Ph
 Me

 CM
 Mep(CHa)r
 Me

 CM
 Cycloheryt
 Me

4-Bu-Pb

ė ė

4-MeO,C-Pb -H

4-CI-Pi

**4**C.P.

4C.P.P. Me         H. PRCH4         CN         Ph. PrCH4           4C.P.P. H. H. PRCH4         CN         Ph. PrCh4           4C.P.P. H. H. H. C.P. H. C.P. H. C.P. H. H. C.P. H. C.P	東格里	72	. F.	<sup>2</sup> 2	~	F,	~
Hr. CN  Hr. CN  Hr. Hr. CN  Hr. Hr. CN  Hr. Hr. CN  Hr		4-C1-Ph-	We-	Ħ	Ç	Ė	Mc
H - CN - H - - H		4C-Ph	Ħ.	PhCH <sub>2</sub> -	Ş	Ph-	Me
Hr		4-CI-Ph		· <b>#</b>	Ş	CH, CH, PA	Ä
H CN H H CN H H CN H CN H CN O N·(CH3) CN H CN		4G-Ph		Me	ģ	Ė	Me
Hr .H .CN		4CLPb		Ħ	Ş	Ŷ	Me
・H - CN MeAN(GHb)- CN - CN - CN - CN - CHb)- CN - CHb)- CN - H - CN - CN - Ch - CN - Ch - CN - CN - CN		4C-P	PhCHr	Ħ.	Ş	å	Me
・		4.Br-Ph-	÷	Ħ.	Ş	£	Ąċ
・		4G:₽		£	Ş	£	Me
- H		4G.Ph	Ħ.	Mo <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Ş	£	Me
- H - GN 実施例化合物50のナトリウム - H - H - CN - H - Moo-CH3/P - CN - H - H - CN - H - H - CN	•	4-CI-Pb-	<b></b>	O. (GB)-Y.		Ė	Me
実施別化会物50のナトリウム -H -H -CN -H -Meo-(CH <sub>2</sub> )CN -H -H -CN -H -H -CN -H -H -CN		4.0.₽		Ħ	Ş	Š	Ř
H H CN H WO (CH), CN H WO (CH), CN H H CN			英格	別化合物50の7	トトリウ	7.4位	
.ННС.N		4C;₽		Ħ	ģ	'BuOCO1-(CH2)7	Ψė
.н мео-(сн.) <sub>т</sub> .с. .н .н .с. .н .н .с.		4-CI-Pi		Ę	Ş	+(сн <sub>2)</sub> -он	Me
H. H.		4-CI-Pb		MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>T</sub>	Ş	Pp.	Me
NJ- H- CN		<b>4</b> 0		<b>#</b>	Ş	CH <sub>2</sub> =CH.	Me
		4.C-Pb		ŗ.	Ş	å	Me

[表136]

4-McO-Pb -H

PhCHr

4. Bu-Ph. -H 4-HO<sub>2</sub>C.Ph. -H

2.C.P.

83 4-HOCHr-Pb- -H

[表135]

[摄134]

(180)

1

<b>%</b>	Me	Me•	Me	Me	Me	Me	-си,соле	-сн,со,н	-(СП <sub>2</sub> ),ОН	Me-	
2	盘	Ŗ	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	É	
*	Ħ	#	Ħ.	Ħ.	ä	÷	ġ	Ş	Ş	Ħ	
æ	Ħ	Ħ	À	Ħ.	<b>#</b>	Ħ	Ŧ	Ħ	Ħ	Ħ	
<b>"</b>	¥	Ħ	Ħ.	æ	÷	Ħ	m;	#	Ħ	Ħ.	
īz.	H,N-C	"BuNH'C	3-Mc-Ph-	4.Bu-Ph-	3-CI-Ph	Ç	4-Q-F	4G-Pb-	4Ci-Pb	4. Pr.Ph.	
実施例	35	88	86	26	88	&	8	2	8	83	

5-スルホニルウレイドピラゾール誘導体 のECE阻害作用 [発明の効果] [0068] 試験例 1

100 mMロイペプチン、20 mMペプスタチンAを含む

試験化合物とラット肺ECE(10μg)を1mM NEM、

で可溶化し、超遠心した上清をラット肺EGEとした。

100量トリスー指数複衝液 (PH J.0) 中にて37℃で

15分配プフインキュペートした役、FLPig EI-1

ラット肺組織を5mM 塩化マグネシウム、1mM フ ッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)、20μM ペプスタチンA、20μM ロイペプチンを含む20 清を100,000 ×G で超遠心し沈殿として得、上記綴衝液 **山坂成分などを洗浄した。その沈殿を懸濁し、ガラスホ** モジナイザーでホモジナイズし、超遠心分離した。最終 mMトリス-塩酸梅筍液 (pHJ.5 ) 中で氷冷下ホモジナ イザーセホモジナイズした。800 ×G で蹴心し、その上 的に待られた沈殿を0.5% Triton X-100 にて懸濁し超遠心分離する操作をさらに2度綴り返し、 ラット肺ECEの調製とECE阻害活性の測定

導体はECEを阻害した。

1C50 (mM) 0.29 0.045 4.6 本発明化合物 英施例4 英施例37 製造例1

試験例2 ラットにおけるbig ETー1 誘発血圧変化 に対する作用

雄性SD系ラット(体重230~280g)をチオパル

物投与用とした。ラットにペントリニウム(10mg/kg

ピタールナトリウム(65mg/kg 体重、腹腔内投与)で 麻酔下、加温した手術台に固定し、右大腿動脈および静 1 量をサンドイッチ酵素抗体により定量し、EGE活性 扱137に示す ようにスルホニルウレイドピラゾール誘 脈にカテーテルを挿入して、それぞれ血圧測定および薬 なるように添加し反応を停止した後、生産されたETー を測定した。ECE阻害活性評価は試験化合物存在下あ るいは非存在下でECE活性測定を行ない、 試験化合物 時間インキュベートした。EDTAを最終濃度1mMと (0.8μg) を添加し、(全量200μl) 37℃で1 のECE阻害活性を評価した。 スルホニルウレイドピラゾール威導体のECE阻害活性 [扱137]

<b>面した。</b> (3および10mg/kg) する 発発昇圧反応はそれぞれ裂1 された。		
役与群に対する阻害事で評価した。 結果 実施例37の化合物を投与 (3および10mg/kg) する ことにより、big ET-1 誘発昇圧反応はそれぞれ要1 38のように明らかに抑動された。 [表138]	収齢期血圧の増加品 (三服)	96±4
.した。約10分の平街 ンングリコール400)お と (O. 5ml/kg)。そ mol/kg)を特筋内投与 変化を指揮としたラット E C E E E E E E E E E E	投与量(ms/kg)	0 0
)を腹腔内投与し、神経節違断した。約10分の平衡 期間のの後に、沿城(ポリエチレングリコール400) お よび試験化合物を静脈内投与した(O. 5ml/kg)。そ の15分後にbig ETーI(1mmol/kg)を静脈内投与 した。big ETーIによる血圧変化を指揮としたラット in vivo における試験化合物のECE阻塞活性は、溶媒		

唱息)、神経性障害(脳血管れんね、くも以下出血、脳 定狭心症、心肥大、高血圧)、気管収縮(肺性高血圧、 34±6 65±8 製造例1の化合物はECE 以外のメタロプロテアーゼ、例 103

卒中、脳梗塞、アルツハイマー病)、分泌系不全 (子鏡 **陸瘍(防ガン)、質粘膜障害、、エンドトキシンショッ ク、敗血症、腎障害(急性および慢性腎不全)などの治** 炎、レイノー病、糖尿病の合併症)、遺瘍(胃潰瘍)、 位)、 自衛厚神(慧院協介、パージャー億、施安慰際 **収薬および予防薬として有用である。** えば、エンドペプチダーゼ、ストロメリシンなどに対し ン変換酵素阻害作用を有し、従ってETに起因する、ま たは起因すると考えられる各種疾患、例えば循環器系の 疾患(例えば心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、不安 【0069】この様に本発明化合物は優れたエンドセリ て阻害活性は10-5Mで20%以下であり、ECEに対し て、選択性の高いものであった。

レロントペーンの統件	はき						
(51) Int. CI. 6		協別記号	广内整理番号	н 1		技体	技炻扱示箇所
A 6 1 K 31/415	/415	ACD		A 6 1 K 31/415	31/415	ACD	
		ACJ				ACJ	
		ACL				ACL	
		A C V				A C <	
		AED				AED	
31/	44				31/44		
C07D 231/	/38			C 0 7 D	231/38	Œ	
/104	\$	231			401/04	231	
402/04	94	231			402/04	231	
409/	<b>7</b> 0	231			409/04	231	

(72) 発明者 大橋 尚仁

#1 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 友製薬株式会社内